



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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR SILVESTRE FRENK
FREUND"**

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

TESIS

para optar por el grado de Médico Especialista en
Pediatría.

P R E S E N T A

Dra. Eos Eunice Gómez López

Tutores de la tesis:

Dra. María de Lourdes Barbosa Cortés

Unidad de Investigación Médica en Nutrición CMN Siglo XXI IMSS

Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz

Unidad de Investigación Médica en Nutrición CMN Siglo XXI IMSS



Ciudad de México

Agosto 2018



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI. HOSPITAL DE PEDIATRÍA
“DR SILVESTRE FRENK FREUND”**

**AUTORIZACION
COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
R-2010-3603-27**

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:

PEDIATRÍA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO:

Eos Eunice Gómez López

**“FACTORES PRONÓSTICOS PARA EL DESARROLLO DE ALTERACIONES
CARDIOMETABÓLICAS EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA”**

TUTORES DE TESIS

DRA. MARÍA DE LOURDES BARBOSA CORTÉS

DRA. JESSIE NALLELY ZURITA CRUZ

JURADO

**DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER
PRESIDENTE**

**DRA. JULIA ROCIO HERRERA MARQUEZ
SECRETARIO**

**DRA. SONIA GONZALEZ
VOCAL**

RESUMEN

ANTECEDENTES. Se han reportado porcentajes elevados de grasa corporal en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), que se asocian principalmente a un incremento en la morbimortalidad. Se postula que la presencia de factores de riesgo cardiovascular “nuevos” (hiperhomocisteinemia, hiperfibrinogenemia, el estrés oxidativo, la inflamación, etc.) relacionados con el estado urémico podrían explicar esta mayor morbimortalidad cardiovascular. **OBJETIVO.** Determinar si la concentración de adiponectina, homocisteína, grasa corporal y su distribución tiene utilidad como factor pronóstico para la presencia de alteraciones cardiometabólicas a 12 meses de seguimiento en niños con insuficiencia renal crónica. **MATERIAL Y METODOS.** *Diseño del estudio:* Cohorte retrospectiva. Pacientes con ERC estadio 5 en sustitución con diálisis peritoneal o hemodiálisis, (Protocolo R-2010-3603-27). A partir de base de datos del proyecto de investigación se obtuvo la información del paciente como nombre, afiliación, edad, sexo, peso, talla, IMC, porcentaje de grasa, perfil de lípidos, adiponectina y homocisteína sérica. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes identificados, a fin de recabar la información somatométrica y perfil de lípidos a los 6 y 12 meses de seguimiento. *Análisis estadístico:* Se utilizó estadística descriptiva. Para comparar las variables entre los grupos independientes, se utilizó U de Mann-Whitney. Para identificar la diferencia entre las variables bioquímicas basales y a los 6 y 12 meses de seguimiento se realizó Wilcoxon de medidas repetidas. Se calculó el delta del zIMC, y perfil de lípidos restando el valor a los 12 meses y al inicio del estudio. Al demostrar que los triglicéridos presentaron incremento en forma significativa a los 12 meses de seguimiento, se realizó un análisis multivariado para control de las variables de confusión. **RESULTADOS.** Las concentraciones séricas de los triglicéridos a 12 meses de seguimiento aumentaron significativamente, a pesar de no haber identificado incremento en el score Z del IMC en los pacientes con ERC. El colesterol total no presentó modificaciones. La homocisteína, la adiponectina y el porcentaje de grasa no se correlacionaron con los cambios en las concentraciones séricas del colesterol total y triglicéridos a los 12 meses de seguimiento; sin embargo, el cociente androide/ginecoide de la grasa presentó asociación con la modificación en las concentraciones séricas de los triglicéridos a los 12 meses de seguimiento. **CONCLUSIONES.** Los niveles séricos de adiponectina, homocisteína y el porcentaje de grasa corporal no demostraron ser factores pronósticos para la presencia de alteraciones cardiometabólicas (dislipidemia o incremento del score Z del IMC) a 12 meses de seguimiento en niños con insuficiencia renal crónica terminal. El Cociente androide/ginecoide de la grasa demostró ser un factor de riesgo (OR 22.3 IC 95% 1.01-487) para la presencia de hipertrigliceridemia a 12 meses de seguimiento en niños con insuficiencia renal crónica terminal.

Contenido

RESUMEN	3
ABREVIATURAS	5
ANTECEDENTES.....	6
Definición y clasificación.....	6
Epidemiología	6
Complicaciones de la insuficiencia renal crónica	7
1. Retraso en el crecimiento y desnutrición	7
Evaluación antropométrica en niños con ERC	8
2. Complicaciones cardiovasculares.....	9
Homocisteína, riesgo cardiovascular y su relación con ERC.....	10
Metabolismo de la homocisteína.....	11
Adiponectina y riesgo cardiovascular.....	12
Porcentaje de grasa, distribución de grasa y riesgo cardiovascular	14
JUSTIFICACION	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
HIPÓTESIS	18
OBJETIVO GENERAL.....	18
MATERIAL Y MÉTODOS	19
Lugar de realización del estudio	19
Diseño del estudio.....	19
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	19
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
ASPECTOS ÉTICOS	28
RESULTADOS.....	30
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES.....	45
BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXO	53

ABREVIATURAS

CBS	Cistationina β Sintetasa
DEXA	Absorciometría de Energía Dual de Rayos X
ERC	Enfermedad Renal Crónica
IMC	Índice de Masa Corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
IRCT	Insuficiencia Renal Crónica Terminal
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MTHFR	Metil-tetrahidrofolato-homocisteína-S-metiltransferasa
NKF	National Kidney Foundation
PAS	Presión Arterial Sistólica
TFG	Tasa de Filtración Glomerular
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
UMAE	Unidad Médica de Alta Especialidad

ANTECEDENTES

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

Definición y clasificación

La enfermedad renal crónica se define por la presencia durante más de 3 meses de marcadores que afecten la función renal por anomalías morfológicas, histológicas o biológicas, o por una disminución de la función renal, cuantificada mediante la tasa de filtrado glomerular (TFG). La ERC se clasifica de acuerdo con la gravedad de la insuficiencia renal que a su vez está determinada por el aclaramiento de la creatinina. Así, el estadio 1 de esta clasificación internacional corresponde a la existencia de una enfermedad renal, pero sin alteración de la función del riñón, con una TFG superior a 90 ml/min/1.73m² SC. El estadio 5 corresponde a una insuficiencia renal terminal, con una TFG inferior a 15 ml/min/1.73m² SC; es en este momento en que el paciente requiere de terapia sustitutiva, la cual tiene dos modalidades: hemodiálisis y diálisis peritoneal. La hemodiálisis consiste en la depuración sanguínea extracorpórea y por lo tanto la eliminación de sustancias de desecho en la sangre mediante la utilización de un riñón artificial; mientras que la diálisis peritoneal consiste en la eliminación de sustancias nocivas en la sangre mediante la utilización del peritoneo.^{2, 3}

Epidemiología

La incidencia de niños con ERC en estadio 5 ha sido reportada en 9 por cada millón del total de la población infantil, siendo la incidencia más alta en niños entre 10 y 15 años. Alrededor de un 50% de las causas de enfermedad renal es secundaria a

anormalidades congénitas y el resto a condiciones hereditarias, glomerulonefritis o enfermedades sistémicas.⁴

Complicaciones de la insuficiencia renal crónica

1. Retraso en el crecimiento y desnutrición

El descenso de la función renal compromete tanto las funciones de depuración como la hormonal y se refleja en una disminución de la velocidad de crecimiento y bajo peso. Los pacientes con ERC presentan pérdida de proteínas (pérdida de masa muscular), concentraciones bajas de albúmina sérica, transferrina y prealbúmina; todo esto secundario a varios factores tales como anorexia, náusea y vómito asociados a la uremia, administración de medicamentos, trastornos hormonales, osteodistrofia, resistencia a la acción de la hormona del crecimiento, aporte calorico-proteico inadecuado, acidosis y gasto energético aumentado, lo que puede ocasionar retraso en el crecimiento y cambios en la composición corporal.⁵

Estos cambios afectan a la hidratación, nutrición y aumento de la grasa, considerando todos ellos de gran importancia en el estado de salud del paciente y una terapia sustitutiva que debe ser evaluada y monitorizada como herramienta del manejo de estos pacientes. En la práctica clínica diaria, todos estos cambios pueden ser difíciles de evaluar y con ello la detección puede ser inexacta, como sucede con la malnutrición y sobrecarga de volumen donde el peso del paciente no es exacto, ya que hay que considerar dos aspectos que son importantes en la evaluación de los pacientes en terapia sustitutiva renal como es la determinación del peso seco o estado de hidratación y la detección de malnutrición.⁶

Los marcadores bioquímicos tienen una escasa precisión diagnóstica y pronóstica en la evaluación de la malnutrición en comparación con las mediciones antropométricas. Los marcadores como la prealbúmina y la proteína de unión al retinol no se consideran confiables ya que el primero se excreta por los riñones y su concentración puede elevarse falsamente en pacientes con enfermedad renal avanzada y ambos están asociados con la inflamación.⁷

Evaluación antropométrica en niños con ERC

En estos niños, la evaluación más comúnmente utilizada es el registro del peso y la talla. Otra manera de expresar la relación entre el peso y la talla es el índice de masa corporal (IMC), el cual es importante ya que sus extremos están asociados con un incremento en la morbilidad. Sin embargo, se debe considerar que el IMC no diferencia entre masa grasa y masa magra y un IMC adecuado para la edad no necesariamente indica una composición corporal adecuada.⁸

El IMC fue desarrollado como un índice de medición del estado nutricional en población sana.⁹ Sin embargo, su uso en niños con ERC, quienes presentan retardo del crecimiento, ha sido cuestionado.¹⁰ El retardo en el crecimiento en los pacientes con ERC sometidos a terapia sustitutiva, hace que la interpretación del IMC no sea el mejor indicador para establecer el estado de nutrición en estos pacientes.^{11,12}

Numerosas técnicas han sido descritas para evaluar la composición corporal en la práctica clínica, sin embargo, algunas de ellas son invasivas, costosas y de difícil aplicación. En los últimos años se ha generalizado la impedancia bioeléctrica para obtener información sobre el grado de hidratación del paciente y su estado nutricional, sin embargo, de acuerdo con Kyle y colaboradores, en pacientes en terapia sustitutiva renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal), la bioimpedancia no parece ser un método suficientemente preciso para determinar el volumen dializado y los cambios en el fluido intraperitoneal.¹³

En adultos con ERC, el uso de la absorciometría de energía dual de rayos X (DEXA) ha sido extensamente usado para la medición de la composición corporal y en menor proporción en niños con esta patología, sin embargo, es el método propuesto por las guías NKF K/DOQI como referencia para valoración de la composición corporal en pacientes con enfermedad renal crónica.¹⁴ El principal problema con DEXA como herramienta para evaluar la composición corporal en pacientes con ERC es la dificultad de distinguir el tejido blando magro normalmente hidratado del tejido sobre o deshidratado.¹⁵

Mediante DEXA se mide la masa grasa total, la masa magra y el porcentaje de grasa del cuerpo total. Además, las regiones androide y ginecoide se seleccionan como regiones de interés utilizando el software provisto por el fabricante. La región androide se define como el área entre las costillas y la pelvis que está totalmente encerrada por la región del tronco. El límite superior es 20% de la distancia entre la cresta ilíaca y el cuello y el límite inferior está en la parte superior de la pelvis. La región ginecoide incluye las caderas y la parte superior de los muslos y se superpone tanto a la pierna como a las regiones del tronco.¹⁶ La relación entre la masa grasa androide y ginecoide (relación A / G) se calcula como la masa grasa androide dividida entre la masa grasa ginecoide; dicha relación se ha asociado con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular más altos, como aumento de triglicéridos y colesterol o disminución del lipoproteína de alta densidad (HDL) en niños o adolescentes.¹⁷

2. Complicaciones cardiovasculares

Los estudios que han evaluado la composición corporal en pacientes con enfermedad renal crónica han reportado porcentajes elevados de grasa corporal, que se asocia principalmente a un incremento en la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular de hasta 10 a 20 veces más comparado con una población sin enfermedad renal; un ejemplo es el estudio en pacientes pediátricos que murieron con ERC en terapia de reemplazo en Europa durante el periodo de 1987 y 1990; se observó que en el 51% de los pacientes dializados y en el 37 % de los trasplantados renales, la causa de defunción fue por enfermedad cardiovascular; por lo que resulta relevante evaluar de manera integral indicadores de riesgo en estos pacientes.¹⁸

El aumento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares probablemente sea secundario a una alta prevalencia tanto de factores de riesgo tradicionales (como diabetes, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia, obesidad y estilo de vida sedentario), o de factores relacionados con la uremia en estos pacientes (hipervolemia, anemia, hiperparatiroidismo secundario y otros).^{19, 20} Además, una nueva hipótesis ha surgido recientemente relacionando factores "nuevos", como la

hiperhomocisteinemia, inflamación y estrés oxidativo en el desarrollo de aterosclerosis en pacientes urémicos.^{21, 22}

Una de las principales complicaciones de la ERC es la hipertensión arterial (HTA), la cual no suele estar suficientemente diagnosticada ni tratada, y es fuente de morbilidad cardiovascular.^{23, 24} En la ERC, aparece de manera precoz una disfunción endotelial, precursora de arteriosclerosis. Esta disfunción es la responsable de un engrosamiento progresivo de la íntima media y aumento de la rigidez a nivel de las paredes arteriales (medidas realizadas en particular a nivel de las arterias carotídeas), de turbulencias de los flujos sanguíneos con dilatación y de calcificaciones, especialmente en las arterias coronarias. Las causas son la HTA y también las dislipidemias, la hiperhomocisteinemia, la adiponectina, la hiperuricemia y el aumento de otras toxinas urémicas no determinadas.²⁵

La disfunción endotelial ha sido reportada en diferentes estudios en adultos con insuficiencia renal crónica, es decir, pacientes en prediálisis, pacientes en diálisis, y después del trasplante renal. Sin embargo, faltan datos sobre pacientes pediátricos con esta patología. Lilien y colaboradores informaron que los niños en diálisis peritoneal y después del trasplante renal tienen deterioro significativo de la función endotelial en comparación con niños sanos. Además, demostraron en otro estudio que las sesiones de hemodiálisis convencionales inducen un mayor deterioro agudo de la función endotelial en niños. La etiología de la disfunción endotelial no está bien definida en pacientes en diálisis, sin embargo, en adultos la acumulación de homocisteína y la presencia de inflamación se han propuesto como posibles factores que contribuyan a su desarrollo; respecto a la población pediátrica, en la actualidad la información es limitada.²⁶

Homocisteína, riesgo cardiovascular y su relación con ERC

El exceso de homocisteína plasmática es un factor que predispone a las complicaciones isquémicas de la arterioesclerosis, a la trombosis venosa y el tromboembolismo pulmonar. Esto ha sido demostrado de forma clara en los estudios realizados en los últimos años. El hallazgo de la homocisteína como factor

de riesgo cardiovascular es de gran trascendencia clínica, ya que un porcentaje significativo de pacientes con enfermedades isquémicas no presentan los factores de riesgo considerados clásicos y, por tanto, es necesario buscar en ellos otras causas tratables de su enfermedad.²⁷ Por otra parte, en los estudios de intervención con fármacos hipolipemiantes para prevenir las recurrencias isquémicas, una elevada proporción de pacientes isquémicos fallecen o sufren recurrencias de la enfermedad a pesar de mantener unas concentraciones de colesterol LDL dentro de la normalidad o de haberlas descendido de forma muy acusada. Por ejemplo, en el estudio Escandinavo de supervivencia con simvastatina (The Scandinavian Simvastatin Survival Study) durante un período de seguimiento de cinco años, fallecieron de enfermedad coronaria 111 (5%) pacientes a pesar del tratamiento con simvastatina. En estos pacientes la detección y tratamiento de otros factores aterogénicos, entre ellos la homocisteína, podría contribuir a la disminución de esta elevada mortalidad.²⁸

Metabolismo de la homocisteína

La homocisteína es un aminoácido sulfurado que se origina en el metabolismo de la metionina contenida en las proteínas de la dieta. Es una molécula muy agresiva para el endotelio arterial y en condiciones fisiológicas normales su eliminación se realiza de forma eficiente a través de dos rutas metabólicas principales, las cuales evitan el aumento de sus concentraciones plasmáticas. Estas dos rutas metabólicas son la transulfuración y la remetilación. En la primera, la homocisteína se condensa con la serina, para dar cistationina y cisteína, proceso en el que intervienen la enzima cistationina- β -sintetasa (CBS) y la piridoxina como cofactor. En la segunda, la homocisteína es remetilada por un mecanismo íntimamente asociado a los folatos en el que participa la enzima 5-metil-tetrahidrofolato-homocisteína-S-metiltransferasa (MTHFR), la cual es activada por la cobalamina; por lo que tanto el ácido fólico como la vitamina B6 y la B12 funcionan como cofactores y sustratos en el metabolismo de la metionina y de la homocisteína. Por tanto, el déficit de estas vitaminas provoca un aumento de la concentración plasmática de homocisteína. La relación entre la concentración de homocisteína y el riesgo cardiovascular es

gradual, continua, y no existe un valor umbral a partir del cual se inicie o desaparezca el riesgo. Según los datos de un metaanálisis, por cada 4 $\mu\text{mol/l}$ de aumento en la concentración de homocisteína se produce un aumento del riesgo relativo de enfermedad coronaria de un 32% (IC 95%: 1,05-2,65)¹⁶. En términos generales, las personas con hiperhomocisteinemia moderada tienen un riesgo relativo 1,3-5 veces superior de enfermedad coronaria, de 2,5-5 de enfermedad vascular cerebral y de 2,9-5 de arteriopatía de las extremidades inferiores que las personas con concentraciones normales.²⁹

Adiponectina y riesgo cardiovascular

El tejido adiposo también participa en la regulación de la homeostasis energética como un importante órgano endocrino que secreta un número importante de adipocinas biológicamente activas como ácidos grasos libres, leptina, resistina, TNF alfa y adiponectina. Recientemente, las adipocinas se ha reportado como factores de riesgo cardiovascular. La leptina y adiponectina son adipocinas producto del tejido adiposo involucradas en la regulación de los lípidos y el metabolismo de la glucosa. Además, se ha reportado que concentraciones séricas disminuidas de adiponectina incrementan la morbimortalidad cardiovascular en adultos con ERC.³⁰

La adiponectina, una hormona derivada del tejido adiposo, que regula el metabolismo energético del organismo, ya que estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina. Además, la adiponectina inhibe las fases iniciales de la aterosclerosis, ya que reduce la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, la transformación de macrófagos en células espumosas, la expresión del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la proliferación de células de tejido muscular liso. Diferentes estados de resistencia a la insulina, como la obesidad y la diabetes tipo 2, o el desarrollo de enfermedades cardiovasculares se han asociado con una reducción de los valores de adiponectina plasmática. La cuantificación de la concentración de adiponectina plasmática podría permitir la caracterización de estos pacientes en función del riesgo de desarrollar complicaciones. Asimismo, cualquier fármaco que aumente la concentración de

adiponectina o estimule su acción podría tener una potencial aplicación terapéutica en el tratamiento de estas enfermedades, pues esta adipocitocina, además de aumentar la sensibilidad a insulina, presenta propiedades antiinflamatorias.^{31, 32}

En adultos se ha descrito ampliamente la acción de la adiponectina y su asociación con los factores de riesgo cardiovascular. Zocalli y colaboradores realizaron en 227 pacientes con ERC en hemodiálisis la medición de la concentración de adiponectina y su asociación con el riesgo cardiovascular, reportando que el incremento de 1 mcg/ml de adiponectina disminuye un 3% el riesgo de presentar eventos cardiovasculares. Por otro lado, Becker y colaboradores determinaron la concentración de adiponectina en pacientes con ERC estadio 3 y 4, encontrando que pacientes con concentraciones disminuidas de adiponectina presentaban más eventos cardiovasculares. En el 2006, Iwashima evaluó a 150 pacientes con ERC en quienes determinó la concentración de adiponectina y su relación con riesgo cardiovascular reportando que éste último disminuyó un 14% por cada incremento de un mcg/ml en la concentración de adiponectina. Por su parte, Menon y colaboradores determinaron la concentración de adiponectina en 820 pacientes con ERC en estadio 4-5, reportando que el incremento de 1 mcg/ml en la concentración de adiponectina, disminuyó en un 6% el riesgo de presentar eventos cardiovasculares.^{33,34,35}

Para nuestro conocimiento, en niños con insuficiencia renal crónica terminal en terapia sustitutiva, los estudios acerca de adiponectina son limitados; Bakkaloglu y colaboradores evaluaron y compararon la concentración sérica de adiponectina y su relación con la concentración de triglicéridos, colesterol y lipoproteínas de alta y baja densidad sin evaluar la composición corporal en 38 niños (18 con IRCT y 20 sanos) reportando que la concentración de adiponectina fue tres veces más elevada en pacientes con ERC en comparación con los sanos, concluyendo que la concentración de adiponectina es un nuevo marcador pronóstico en pacientes con ERC.³⁶ Möller y colaboradores examinaron la concentración sérica de adiponectina en 90 niños con diversos trastornos renales: 28 con ERC en tratamiento conservador, 21 en tratamiento de diálisis regular y 41 después del trasplante renal

así como 27 niños sanos de igual edad como controles; y determinaron índice de masa (IMC), tasa estimada de filtración glomerular, lípidos, homocisteína, PCR de alta sensibilidad, y la presión arterial sistólica (PAS). Encontrando que la concentración sérica media de adiponectina fue significativamente mayor en pacientes con ERC (27.3 $\mu\text{g} / \text{ml} \pm 15.0$), en diálisis (34,2 $\mu\text{g} / \text{ml} \pm 14,9$) y después del trasplante (23.6 $\mu\text{g} / \text{ml} \pm 9.5$) en comparación con los niveles de adiponectina en los controles (13.5 $\mu\text{g} / \text{ml} \pm 6.1$) ($p < 0.0001$). Y reportaron que la concentración sérica de adiponectina estaba inversamente relacionada a IMC ($p = 0.001$) y a la PAS ($p = 0.004$).³⁷

Porcentaje de grasa, distribución de grasa y riesgo cardiovascular

El tejido adiposo es una estructura compleja reconocida como un órgano endocrino homeostático y metabólico. Recientemente se ha demostrado que el adipocito secreta una cantidad de adipocinas, y otras células presentes en el tejido adiposo secretan citoquinas. Los macrófagos de tejido adiposo producen biomarcadores inflamatorios (citoquinas) y están regulados por adipocinas.^{38, 39}

El exceso de tejido adiposo, particularmente la grasa visceral, se asocia con resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión y estados protrombótico y proinflamatorio.⁴⁰ Choi et al, observó en 54 pacientes con ERC que la masa grasa visceral y subcutánea aumentó durante los primeros 12 meses de seguimiento.⁴¹

Kato et al, analizo a 161 pacientes con ERC con sustitución dialítica en donde demostraron que la masa grasa abdominal visceral se asocia con engrosamiento de la íntima-media carotídea; además de que la adiposidad visceral abdominal se correlacionó positivamente con la proteína C reactiva ultrasensible.⁴²

Con respecto a la composición corporal, Castellano et al, demostró que la presencia de menor tejido magro, aumentaba el riesgo de fallecer en un población de pacientes adultos con ERC en HD (OR 1,57). El estudio demostró una asociación significativa entre la masa magra baja y la mortalidad, incluso después de ajustar

por otros factores de riesgo como el tiempo en HD, acceso vascular, índice de Charlson, sobrehidratación relativa superior al 15% y albúmina ⁴³.

Estos estudios se han realizado en población adulta y la determinación de la grasa corporal se realizó a través de bioimpedancia, la cual puede tener errores y es mejor la determinación de la grasa corporal a través del DXA, sin embargo el costo es elevado.

JUSTIFICACION

La incidencia y prevalencia de la enfermedad renal crónica en los niños ha ido en aumento en los últimos años, reportándose un 8 a 47.7 por cada millón de población menor de 15 años respectivamente. Los estudios que han evaluado la composición corporal en estos pacientes han reportado porcentajes elevados de grasa corporal, indicando un incremento en la distribución central y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular; enfermedad que se ha reportado como la primera causa de muerte prematura y un riesgo de 10-20 veces mayor en los pacientes con ERC.

La patología cardiovascular en estos pacientes no se explica únicamente por la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos (edad, hipertensión, diabetes, hiperlipemia, etc.). Por ello, se postula que la presencia de factores de riesgo cardiovascular “nuevos” (hiperhomocisteinemia, hiperfibrinogenemia, el estrés oxidativo, la inflamación, etc.) o relacionados con el estado urémico (anemia, alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, hiperparatiroidismo, acumulación de inhibidores endógenos de la síntesis de óxido nítrico, etc.) podrían explicar esta mayor morbimortalidad cardiovascular. Este riesgo cardiovascular elevado comienza en etapas iniciales antes de que se desarrolle la insuficiencia renal avanzada. Aún los grados leves de disfunción renal, indicados por la albuminuria, aumentan el riesgo cardiovascular, porque reflejan la salud micro vascular, incluyendo la función endotelial.

Los pacientes urémicos presentan una disfunción endotelial, que es aparente incluso antes de iniciar tratamiento sustitutivo renal, y que persiste o se agrava cuando los pacientes están en diálisis. Por todo ello, estos pacientes deben ser considerados como un grupo de alto riesgo cardiovascular, y el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular debe ser precoz, agresivo y multifactorial para intentar reducir la elevada morbimortalidad cardiovascular que padecen.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

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

Por otra parte, se ha reportado que alteraciones metabólicas tales como la dislipidemia, una concentración elevada de homocisteína y una concentración disminuida de adiponectina se presentan de manera frecuente entre los pacientes con insuficiencia renal.

Por lo que resulta relevante evaluar de manera integral estos indicadores de riesgo cardiovascular y su correlación como factor pronóstico en los pacientes pediátricos con IRCT.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen niveles de adiponectina, homocisteína, porcentaje de grasa y su distribución como factores pronósticos para identificar alteraciones cardiometaabólicas en una cohorte de niños con insuficiencia renal a 12 meses de seguimiento?

HIPÓTESIS

Los pacientes con niveles bajos de adiponectina, un porcentaje alto de grasa corporal, una relación ginecoide/androide > 1 y niveles elevados de homocisteína al inicio del estudio tendrán una probabilidad mayor de presentar un aumento del score Z del IMC y triglicéridos a los 6 y 12 meses de seguimiento.

OBJETIVO GENERAL

Identificar si los niveles séricos de adiponectina, homocisteína, porcentaje de grasa y su distribución son factores pronóstico relacionados con alteraciones cardiometabólicas a 12 meses de seguimiento en una cohorte de niños con insuficiencia renal crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS

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

Diseño del estudio: Cohorte retrospectiva.

Estudio observacional, longitudinal y retrospectivo.

Momento del inicio de la cohorte: pacientes con ERC estadio 5 en sustitución con diálisis peritoneal o hemodiálisis y determinación de adiponectina, homocisteína, grasa corporal y perfil de lípidos.

Universo de estudio: Pacientes con ERC estadio 5 en sustitución con diálisis peritoneal o hemodiálisis, atendidos en el servicio de Nefrología Pediátrica incluidos en el protocolo R-2010-3603-27.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de inclusión

1. Pacientes con ERC estadio V en diálisis peritoneal o hemodiálisis.
2. Ambos sexos
3. Con determinación basal de homocisteína, adiponectina y somatometría completa.
4. Con seguimiento a 6 y 12 meses posterior a la determinación de homocisteína y adiponectina.
5. Debe tener en el expediente por lo menos somatometría completa a los 6 y 12 meses posterior a la primera evaluación realizada

Criterios de eliminación:

1. Pacientes con expedientes clínicos incompletos.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

Factores cardiometabólicos

- a. Triglicéridos a los 6 y 12 meses
- b. Colesterol total a los 6 y 12 meses
- c. Score Z IMC a los 6 y 12 meses

VARIABLES INDEPENDIENTES

1. Adiponectina basal
2. Homocisteína basal
3. Grasa corporal total basal (%) basal
4. índice androide/ginecoide

VARIABLES DE CONFUSIÓN

1. Tiempo de evolución de la ERC.

VARIABLES DESCRIPTIVAS

1. Etiología de la enfermedad renal crónica.
2. Edad
3. Sexo
4. Colesterol HDL
5. Dislipidemia

SCORE Z DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Definición operacional: Se registró como el resultado de dividir el peso en kilos entre la estatura en centímetros al cuadrado del paciente (IMC) y este valor se comparó con las tablas de la OMS para el sexo y edad del paciente, asignándole el score Z correspondiente. Se registró al diagnóstico (tiempo basal), a los 6 y 12 de la terapia sustitutiva

Tipo de variable: cualitativa, ordinal

Unidades: Normal < percentil 85 ≥ percentil 10, Sobrepeso entre el percentil 85-95, Obesidad. >P95, Desnutrición < P10.

TRIGLICERIDOS

Definición operacional: concentración plasmática de triglicéridos toma de muestra sanguínea por venopunción con un ayuno de 12 horas analizado por método colorimétrico a través del equipo automatizado para química clínica, modelo IN-REACT, SPIM120. Se obtuvo una muestra basal, a los 6 y 12 meses. Se consideró hipertrigliceridemia concentraciones séricas ≥ 150mg/dL. ⁴⁴

Tipo de variable: cuantitativa continua/cualitativa

Unidades: mg/dl

Hipertrigliceridemia: ausente/presente

COLESTEROL TOTAL

Definición operacional: concentración plasmática de colesterol total, toma de muestra sanguínea por venopunción con un ayuno de 12 horas analizado por método colorimétrico a través del equipo automatizado para química clínica, modelo IN-REACT, SPIM120. Se obtuvo una muestra basal, a los 6 y 12 meses. Se consideró hipercolesterolemia concentraciones séricas ≥ 200mg/dL. ⁴⁴

Tipo de variable: cuantitativa continua/cualitativa

Unidades de medición: mg/dl

Hipercolesterolemia: ausente/presente

DISTRIBUCION DE GRASA CORPORAL

Definición operacional A través de DXA se realizará determinación del porcentaje de grasa corporal al inicio de la cohorte.

Tipo de variable: cuantitativa

Unidades: Porcentaje, alterado de acuerdo a los percentiles por edad y sexo.⁴⁵

ÍNDICE ANDROIDE/GINECOIDE

Definición operacional: Relación entre el tejido adiposo acumulado en la mitad superior del cuerpo, sobre todo en la región abdominal, dividida por la acumulación masa grasa en caderas y muslos.

Tipo de variable: cuantitativa y cualitativa

Unidades: Índice. Se consideró un índice patológico o con aumento en el riesgo cardiovascular de acuerdo a los percentiles por edad y sexo, si esta estaba por arriba del percentil 95.⁴⁶

ADIPONECTINA

Definición operacional: hormona sintetizada por el tejido adiposo la cual participa en el metabolismo de la glucosa y ácidos grasos. Toma de muestra sanguínea por venopunción con un ayuno de 12 horas, se determinaron sus niveles plasmáticos utilizando un kit comercial ultrasensible de Linco Research Inc., mediante radio inmuno-ensayo (RIA). Valores normales de 5 a 30 $\mu\text{g/ml}$

Tipo de variable: cuantitativa, continua

Unidades: $\mu\text{g/ml}$

HOMOCISTEINA

Definición operacional: producto del metabolismo de aminoácidos azufrados formado por desmetilación de la metionina. A partir una muestra sanguínea se determinaron los niveles plasmáticos por cromatografía de líquidos de alta resolución. Se consideró elevada $>8.23 \mu\text{mol/L}$

Tipo de variable: cuantitativa, continua

Unidades: micromoles/L

EDAD AL MOMENTO DE LA EVALUACIÓN

Definición operacional: Edad al momento de incluirlos en el protocolo

Tipo de variable : cuantitativa

Unidades: años y meses

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ERC

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

Tipo de variable: cuantitativa

Unidades: meses

TIPO DE TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL

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

Tipo de variable: Cualitativa

Unidades: Diálisis peritoneal, Hemodiálisis

ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Definición operacional: Se le definió como las causas que condicionan lesión renal progresiva según el registro como etiología de la ERC a la establecida en el expediente clínico por el servicio de Nefrología Pediátrica.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Unidades:

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

COLESTEROL HDL

Definición operacional: concentración plasmática de colesterol HDL tomada por venopunción con un ayuno de 12 horas analizado por método colorimétrico a través del equipo automatizado para química clínica, modelo IN-REACT, SPIM120 al basal, a los 6 y 12 meses de seguimiento. Se consideró hipoalfalipoproteinemia concentraciones séricas de Colesterol HDL ≤ 40 mg/dL.⁴⁴

Tipo de variable: cuantitativa continua/cualitativa

Unidades: mg/dl. hipoalfalipoproteinemia: ausente/presente

DISLIPIDEMIA

Definición operacional: presencia de hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia o hipercolesterolemia

Tipo de variable: cualitativa

Unidades: ausente/presente

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. El proyecto se sometió a evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud, UMAE, Hospital de Pediatría, CMN, Siglo XXI para su aprobación, con el número R-2010-3603-27.
2. En el proyecto de investigación previo se programaron citas por el personal de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición para cada uno de los pacientes para la realización de la composición corporal (DEXA, GE Medical Systems). Las mediciones se realizaron bajo la supervisión de la Dra. Lourdes Barbosa Cortés.
3. La muestra de sangre requerida para la determinación de adiponectina y homocisteína fue tomada simultáneamente con la muestra de sangre que se obtiene para los análisis de rutina (BHC, QS, ES, perfil de lípidos, cinética de hierro, depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en orina) realizados en el Hospital de Pediatría para su control en la consulta externa. La muestra de sangre fue aproximadamente de 1.5-2.0 ml en cada evaluación, después de obtenida la muestra, se centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos para separar el suero y después de tomar una alícuota, se congeló en tubos eppendorf a -70 ° C hasta su análisis.
4. Los datos clínicos, antropométricos y bioquímicos basales de cada paciente durante el estudio previo se registraron en formatos preestablecidos y se realizó una base de datos de acuerdo a la captación y evaluación de los pacientes involucrados en el estudio.
5. A partir de dicha base de datos se obtuvo la información de los pacientes como: nombre, afiliación, edad, sexo, peso, talla, IMC, porcentaje de grasa, perfil de lípidos, concentraciones de adiponectina y homocisteína sérica.
6. Posteriormente con el nombre y afiliación se solicitaron y revisaron los expedientes clínicos de los pacientes identificados, a fin de recabar la información somatométrica (peso y talla) y perfil de lípidos a los 6 y 12 meses de seguimiento.

7. Las variables registradas se vaciaron en una hoja diseñada específicamente para dicho estudio (**anexo 1**).
8. Las variables de interés se ingresaron en una base de datos y, posteriormente se realizó el análisis utilizando el programa estadístico SPSS versión 22.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva, para las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes, mientras que para las cuantitativas se realizó la prueba de Shapiro Wilk donde se demostró una distribución no normal, por lo que los datos se expresan como mediana (valor mínimo y máximo).

El análisis entre los grupos de terapia sustitutiva se realizó mediante la prueba de U de Mann-Whitney.

Para identificar si existía diferencia entre el score Z del IMC, estatura, los niveles séricos de triglicéridos y colesterol total se aplicó la prueba de Wilcoxon pareada al inicio vs 6 meses, 6 meses vs 12 meses y al inicio vs 12 meses.

Se calculó el delta de los niveles séricos de triglicéridos al restar los niveles de triglicéridos a los 12 meses menos los triglicéridos basales. Esta misma operación se realizó para calcular el delta de los niveles de colesterol total.

Se aplicó la r de Spearman para identificar correlación entre el delta de los triglicéridos y colesterol total con los niveles basales de homocisteína, adiponectina, porcentaje de grasa y el índice androide/ginecoide de la grasa.

Se realizó un modelo de análisis de regresión lineal múltiple para identificar la asociación entre el delta de los niveles de triglicéridos séricos con el índice androide/ginecoide, controlando por tipo de terapia dialítica, tiempo de evolución de la ERC y el score Z del IMC

ASPECTOS ÉTICOS

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

Riesgo de la investigación

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

Estudio en población vulnerable

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

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad

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

Confidencialidad

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

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

Forma de selección de los pacientes

Se incluyó a todos las pacientes con el diagnóstico de ERC que estaban en la base inicial del proyecto de investigación pertenecientes al Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, sin distinción de su nivel económico o sus antecedentes culturales o religiosos.

Aprobación del protocolo de investigación

El protocolo fue sometido a los Comités de Investigación y Ética en Salud del Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI. NÚMERO PROYECTO: R-2010-3603-27

RESULTADOS

De la base de datos del proyecto de investigación previo se obtuvieron un total de 21 pacientes, a los cuales se les habían tomado perfil de lípidos completo, incluido triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL, así como porcentaje de grasa y la distribución del porcentaje de grasa.

Al revisar los expedientes de los pacientes a los 6 y 12 meses de seguimiento, se identificó del perfil de lípidos, solo la determinación de colesterol total y de triglicéridos.

De los 21 pacientes identificados, nueve correspondieron al sexo femenino (43%) y doce al sexo masculino (57%), con una mediana de edad de 15 años. De la muestra incluida doce niños se encontraban en diálisis peritoneal (57%) y nueve en hemodiálisis (43%), con una mediana de tiempo de evolución de la enfermedad de 19 meses (2, 114) (Cuadro 1)

Cuadro 1. Características generales de los pacientes estudiados.			
CARACTERÍSTICAS GENERALES		MEDIANA	MIN-MAX
Edad (años)		15.1	7.9 – 16.6
Peso (kilogramos)		40.5	19.7 – 75.3
Talla (centímetros)		149.3	106.5 – 166.8
Z score IMC		-0.66	-3.0 – 2.1
Tiempo de evolución de la ERC (meses)		19	2 – 144
		FRECUENCIA	PORCENTAJE
Sexo	Femenino	9	43%
	Masculino	12	57%
Tipo de tratamiento	Diálisis	12	57%
	Hemodiálisis	9	43%

Respecto al estado nutricional, la mediana del score Z del IMC fue de -0.66, lo cual nos indica que estaba por abajo del percentil 50, aunque, las concentraciones séricas de triglicéridos como grupo no fueron mayores de 150 mg/dL, sin embargo, es importante mencionar que hubo niños que presentaron niveles de 230 mg/dL que para la población pediátrica, están muy por arriba de lo esperado; el resto de los componentes del perfil lipídico, incluyendo colesterol total, colesterol HDL y LDL, la mediana fue normal. Por otro lado, el porcentaje de grasa se vio alterado en nueve pacientes (42.4%) de acuerdo a las percentilas para sexo y edad lo cual se ha relacionado con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular por lo que se determinó el índice androide/ginecoide (I A/G) la cual se encontró alterada en seis pacientes (28.5%) presentando una mediana por debajo de 1, sin alteraciones; no obstante, también se observaron valores por arriba de 1, que implica riesgo cardiovascular. (Cuadro 2).

Cuadro 2. Composición corporal, perfil de lípidos y niveles de homocisteína y adiponectina de los 21 pacientes estudiados.

	MEDIANA	MÍNIMO-MÁXIMO
Score Z del IMC¹	-0.66	-3.0 – 2.1
Grasa (kg)	13.2	2.07 – 31.2
Grasa (%)	21.8	5.2 – 46.4
Porcentaje de grasa alterada*	9	42.8
Índice Androide/ginecoide	0.85	0.35 – 1.22
Índice Androide/ginecoide alterado*	6	28.5
Colesterol (mg/dL)	158.5	131 – 230
HDL (mg/dL)	41.5	27 – 67
LDL (mg/dL)	84.4	66.6 – 137.4
Triglicéridos (mg/dL)	135.5	56 – 328
Homocisteína (µmol/L)	17.22	6.69 – 67.39
Adiponectina (µg/mL)	57.69	17.32 – 140.97

¹ IMC: Índice de masa corporal

*Frecuencia (%).

Al describir a los pacientes, de acuerdo al tipo de sustitución dialítica, no se observaron diferencias entre las características generales de los pacientes con diálisis y hemodiálisis (Cuadro 3).

Cuadro 3. Características generales de los pacientes estudiados, de acuerdo con el tipo de sustitución dialítica

	TOTAL	HEMODIÁLISIS	DIÁLISIS PERITONEAL	
	n = 21	n = 9	n = 12	
Sexo (F/M)	9 / 12	3 / 6	6 / 6	0.445
Edad (años)¹	15.11	15 (7.9 – 16.4)	15.3 (11.2 – 16.6)	0.432
Peso (kg)¹	40.5	40.5 (19.7 – 60.7)	39.9 (29.7 – 75.2)	0.569
Estatura (cm)¹	149.3	149.3 (106.5 – 165.1)	149.4 (131.2 – 166.8)	0.393
Score Z del IMC²	-0.66	0.13 (-1.4 – 2.1)	-0.71 (-3.0 – 1.7)	0.831
Tiempo de evolución de la enfermedad (meses)¹	19	16 (2 – 144)	19 (6 – 60)	0.901

¹ Los valores son expresados como mediana (mínimo-máximo).

² IMC: Índice de masa corporal.

Al analizar el perfil de lípidos de acuerdo a la sustitución dialítica, se identificó que la concentración de colesterol LDL fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con diálisis peritoneal en comparación a los niños de hemodiálisis ($p = 0.008$) (Cuadro 4). En relación a los otros indicadores bioquímicos no se observaron diferencias entre los grupos.

Se identificó que el 38% ($n=8$) de los pacientes en la medición basal presentaron hipertrigliceridemia, incrementando a 42.8% ($n=9$) a los 12 meses de seguimiento. Con respecto a la hipercolesterolemia, se presentó en el 9.5% ($n=2$) de los pacientes al iniciar el seguimiento y este aumento hasta 16.6% ($n=3$) a los 12 meses. La hipotalipoproteinemia se identificó en el 42.9% ($n=9$) al inicio de la cohorte, pero

no se tuvieron determinaciones de colesterol HDL al final del seguimiento. Al no tener el perfil de lípidos completos, solo se pudo evaluar la presencia de dislipidemia al inicio del seguimiento que fue en el 71.4% (n=15) de los pacientes, siendo mayor en los pacientes con hemodiálisis (88.9%, n=8) en comparación a los pacientes en diálisis peritoneal (58.3%, n=7). (Cuadro 5)

Cuadro 4. Composición corporal, perfil de lípidos y niveles de homocisteína y adiponectina por tipo de sustitución dialítica

	TOTAL	HEMODIÁLISIS	DIÁLISIS PERITONEAL	
	n = 21	n = 9	n = 12	
	Mediana	Mediana (min-máx)		p
IMC¹	18.26	18.24 (16.37 – 25.59)	18.69 (15.24 – 27.3)	
Score Z del IMC¹	-0.66	0.13 (-1.4 – 2.1)	-0.71 (-3.0 – 1.7)	0.477
Grasa corporal (kg)	13.17	15.10 (3.97 – 24.24)	7.69 (2.07-31.15)	0.723
% Grasa corporal	27.2	18.6 (16.5 – 41.7)	10 (5.2 – 46.4)	0.280
Relación A/G	0.88	0.96 (0.63 – 1.22)	0.87 (0.5 – 1.17)	0.463
Colesterol (mg/dL)	158.5	151 (131 – 190)	183 (133 – 230)	0.117
HDL (mg/dL)	41.5	38 (29 – 67)	42 (26 – 67)	0.568
LDL (mg/dL)	84.4	81.8 (66.6 – 92.8)	102.9 (70.8 – 137.4)	0.008
Triglicéridos (mg/dL)	135.5	161 (66 – 273)	135 (56 – 328)	0.382
Homocisteína (µmol/L)	17.22	16.50 (6.69 – 28.58)	17.49 (8.95 – 67.39)	0.522
Adiponectina (µg/ml)	57.69	60.42 (43.4 – 140.97)	57.38 (17.32 – 101.67)	0.355

¹ IMC: Índice de masa corporal.

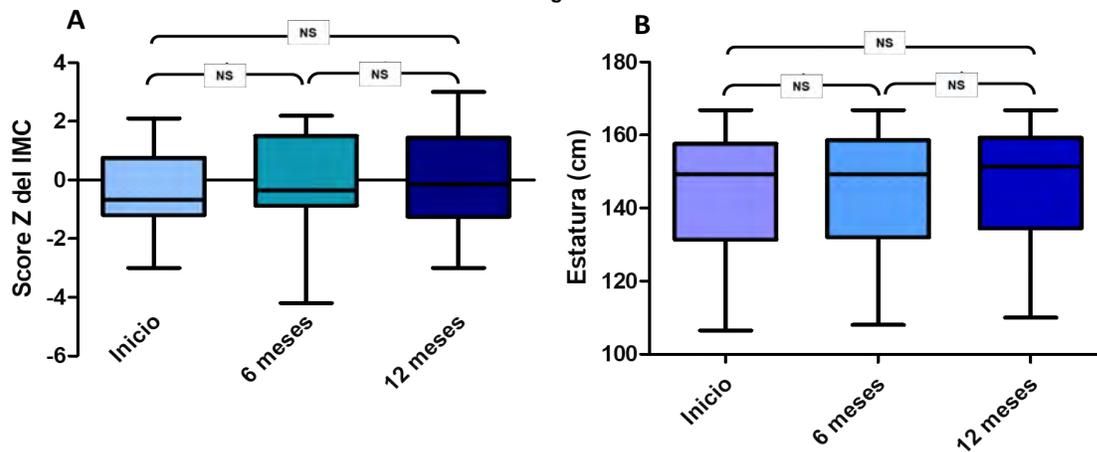
Cuadro 5. Presencia de dislipidemia al inicio y final del seguimiento en los pacientes con ERC terminal.

	Inicio n=21	12 meses n=21
	Frecuencia (%)	
Hipertrigliceridemia	8 (38.1)	9 (42.8)
Hipoalfalipoproteinemia	9 (42.9)	-
Hipercolesterolemia	2 (9.5)	3 (16.6)
Dislipidemia	15 (71.4)	-

Durante el seguimiento de los pacientes a los 6 y 12 meses, no se identificó una modificación importante del score Z del IMC (basal -0.66 [-3.0 – 2.1] vs 6 meses -0.35 [-4.2 – 2.2], vs 12 meses -0.14 [-3.0 a 3]; p=0.822) (Gráfica 1A).

Con respecto al crecimiento longitudinal, podemos observar en la gráfica 2, que los pacientes se mantuvieron con la misma estatura durante los 12 meses, posterior al inicio del seguimiento, (mediana: Basal 149.3 cm [mín. 106.5 cm – máx. 166.8 cm], 6 meses 149.3 cm [mín. 108 cm – máx. 166.8 cm], 12 meses 151.5 cm [mín. 110 cm- máx. 166.8 cm), con un incremento de 2 centímetros en la mediana de la estatura entre el inicio de la cohorte y a los 12 meses de seguimiento, lo cual implica una velocidad de crecimiento de 2 cm/año, menor a lo esperado para la edad (Gráfica 1B).

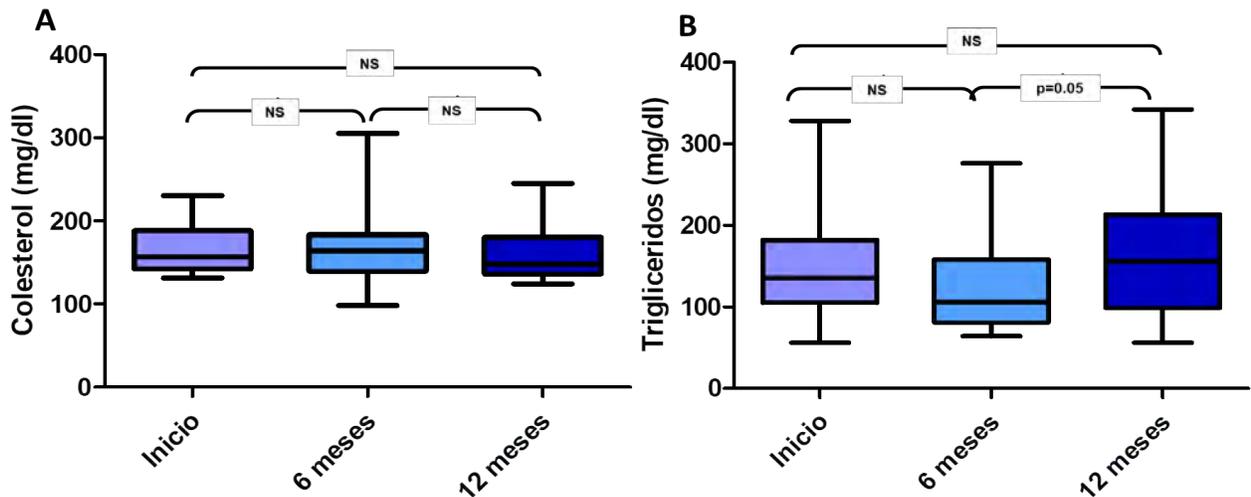
Gráfica 1. Modificación del score Z del IMC (A) y de la estatura (B) al inicio del estudio, 6 y 12 meses de seguimiento



Respecto al perfil de lípidos los niveles de colesterol se mantuvieron estables (basal 158.5 mg/dl [131 mg/dl – 230 mg/dl] vs a los 6 meses 164 mg/dl [98 mg/dl – 305 mg/dl], $p=0.49$; 12 meses de 148 mg/dl [124 mg/dl – 245 mg/dl] $p=0.41$, (Gráfica 2A).

Mientras que los niveles de triglicéridos entre el basal y los 6 meses no cambiaron de 135 mg/dl (56 mg/dl – 328 mg/dl) en la valoración inicial y 108 mg/dl (64 mg/dl – 276 mg/dl) a los seis meses de seguimiento. Sin embargo, entre los 6 y 12 meses se pudo observar un aumento significativo en la concentración de triglicéridos en los niños ($p=0.05$).

Gráfica 2. Modificación del colesterol total (A) y triglicéridos (B) al inicio del estudio, 6 y 12 meses de seguimiento



Los factores pronósticos que se analizaron para identificar el incremento en las concentraciones séricas de triglicéridos fueron las concentraciones séricas de adiponectina, homocisteína, porcentaje de grasa y el Índice androide/ginecoide de la grasa al inicio de la cohorte. Se realizó una correlación de estos factores con el delta de los triglicéridos y sólo se identificó que el Índice androide/ginecoide de la grasa tuvo una correlación positiva con significancia estadística (Cuadro 6).

No se identificó una modificación significativa en las concentraciones séricas de colesterol cuando se realizó una exploración para identificar si existía alguna correlación del delta del colesterol con los factores pronósticos analizados.

Cuadro 6. Correlación del delta del colesterol total y triglicéridos a 12 meses de seguimiento entre los posibles factores pronósticos analizados al inicio de la cohorte en los 21 pacientes con enfermedad renal crónica

	Delta de los triglicéridos (mg/dl)		Delta del colesterol total (mg/dl)	
Factores pronósticos	r	P	r	p
Homocisteína	0.088	0.73	0.21	0.39
Adiponectina	-0.303	0.23	-0.12	0.62
Porcentaje de grasa corporal	-0.01	0.955	0.22	0.39
Índice androide/ginecoide	0.533	0.03	0.36	0.14

Se realizó un modelo multivariado para identificar el impacto del índice androide/ginecoide de la grasa sobre la modificación de los niveles séricos de los triglicéridos a 12 meses de seguimiento, donde se demostró que a mayor es el índice androide/ginecoide (coeficiente 216.4 $p=0.008$), es mayor el incremento en las concentraciones de los triglicéridos, independientemente al score Z del IMC al inicio del estudio, tiempo de evolución de la ERC y el tipo de sustitución dialítica (Cuadro 7).

Cuadro 7. Análisis de regresión multivariado para ver el impacto del índice androide/ginecoide de la grasa al inicio de la cohorte sobre la modificación de los niveles séricos de los triglicéridos a 12 meses de seguimiento

	Coficiente	Intervalo de confianza 95%	P
Índice androide/ginecoide	216.4	69.4 a 363.3	0.008
Tipo de terapia dialítica	-15.4	-89.8 a 58.9	0.65
Score Z del IMC	-31.1	-65.8 a 3.5	0.07
Tiempo de evolución de la ERC	0.09	-0.9 a 1.2	0.84

Por otro lado, de los 21 pacientes incluidos, se pudo observar que ocho (38.1%) presentaron un incremento de los niveles de triglicéridos; de estos ocho pacientes, tres ya tenían hipertrigliceridemia al inicio de la cohorte y a los 12 meses de seguimiento hubo un incremento de los triglicéridos, mientras que cinco pacientes de los ocho presentaron elevación de los triglicéridos, condicionando hipertrigliceridemia a los 12 meses de seguimiento.

Con estos datos se hizo un nuevo modelo multivariado para identificar si el índice androide/ginecoide por arriba de la percentil 95 podía predecir el riesgo de presentar hipertrigliceridemia en estos pacientes a 12 meses de seguimiento, y se demostró que este índice aumentaba el riesgo hasta 21 veces de presentar hipertrigliceridemia (OR 22.3 IC95% [1.01-487]) cuando se encontraba alterado (Índice androide/ginecoide \geq percentil 95) (Cuadro 8)

Cuadro 8. Análisis de regresión logística para calcular el riesgo de presentar hipertrigliceridemia a 12 meses de seguimiento en 21 pacientes pediátricos con ERC terminal en sustitución dialítica

	OR	Intervalo de confianza 95%	p
Índice androide/ginecoide \geq percentil 95 al inicio de la cohorte	22.38	1.01 - 487	0.049
Tipo de terapia dialítica	0.28	0.01 a 4.8	0.38
Tiempo de evolución de la ERC	1.02	0.97 – 1.07	0.32

DISCUSIÓN

Los pacientes con enfermedad renal tienen una tasa de enfermedad cardiovascular mayor que la población general; entre otras causas las dislipidemias y la excesiva ganancia de peso en esta clase de pacientes, está asociada con un incremento en la morbimortalidad cardiovascular.

Se ha documentado dislipidemia en más del 50% de estos pacientes siendo la resistencia a la insulina, el aumento de la lipoproteína C-III y la alteración de la lipólisis las implicadas en el aclaramiento inadecuado de las lipoproteínas, lo que contribuye a las anomalías lipídicas en el entorno urémico. En los pacientes con enfermedad renal crónica la principal alteración del perfil de lípidos, es la elevación de la concentración de triglicéridos que se presenta en estadios tempranos de la enfermedad, lo cual observamos en nuestro estudio, en donde un poco menos de la mitad de los sujetos presentaban hipertrigliceridemia al inicio de la cohorte y al finalizar el año de seguimiento, más del 50%; por otro lado, también es frecuente la disminución de los niveles de HDL (hipoalfalipoproteinemia), lo cual se observó en el 42 % de los pacientes analizados, esto favorecido por la microinflamación ⁴⁷. Si bien, ni la diálisis peritoneal ni la hemodiálisis corrigen por completo las anomalías de las lipoproteínas, estas modalidades de tratamiento parecen tener efectos diferenciales sobre los niveles de lípidos. La diálisis peritoneal generalmente causa un perfil lipídico menos favorable que la hemodiálisis, principalmente hipertrigliceridemia, lo cual se atribuye al paso de glucosa del líquido de diálisis hacia la sangre.⁴⁸

Bonthuis y cols., describieron la prevalencia y evolución de la dislipidemia y sus posibles determinantes en una cohorte de 976 pacientes de entre 2 y 17 años con enfermedad renal crónica. De estos pacientes 604 (61.9%) se encontraban en diálisis peritoneal (a diferencia de nuestro estudio en 57.1%) y 281 (28.8%) en hemodiálisis (a diferencia de nuestro estudio en 42.9%), 84 fueron transplantados (8.6%) y 7 se perdieron durante el seguimiento (0.7%). La prevalencia de dislipidemia en la cohorte total fue 68% siendo más alta en pacientes con diálisis peritoneal (85.1%), mientras que el 76.1% de los pacientes con hemodiálisis

sufrieron de dislipidemia. Nuestros resultados son consistentes con lo reportado por Bonthuis y cols., donde el 71.4% de los pacientes presentó dislipidemia. De los diferentes componentes del perfil de lípidos, los niveles de triglicéridos fueron con mayor frecuencia anormales; encontrando hipertrigliceridemia en 73.9% de los pacientes con diálisis peritoneal y 60.7% en los pacientes en hemodiálisis. De igual forma en nuestro estudio observamos un incremento en las concentraciones séricas de los triglicéridos a 12 meses de seguimiento, mientras que el colesterol total no presentó modificaciones.⁴⁸

Las repercusiones negativas de la obesidad no están relacionadas únicamente con la cantidad de grasa, sino también con la “calidad” y su distribución. Un aumento de la acumulación de grasa en el abdomen, sobre todo en el compartimento visceral, se asocia a los factores de riesgo metabólico y aterosclerosis. El tejido adiposo visceral (TAV) es metabólicamente activo y secreta adipocinas que causan inflamación vascular y resistencia a la insulina. El TAV se asocia a la enfermedad cardiovascular y constituye un marcador del riesgo cardiometabólico. En cambio, la acumulación de grasa en el compartimento subcutáneo se asocia a un efecto metabólico neutro o incluso beneficioso. En consecuencia, el cociente de grasa visceral respecto a grasa subcutánea (cociente TAV/tejido adiposo subcutáneo [TAS]) puede aportar una mejor evaluación de las repercusiones cardiometabólicas reales de la distribución de la grasa corporal, dados los diferentes efectos de estos depósitos de grasa anatómicamente parecidos, pero funcionalmente diferentes. Ladeiras y colaboradores evaluaron si el cociente de TAV/TAS abdominal se asocia a la mortalidad por cualquier causa y a morbilidad cardiovascular; su estudio puso de manifiesto que el cociente TAV/TAS es un predictor independiente de mortalidad y eventos adversos cardiovasculares mayores; y, que dicho cociente puede llegar a tener trascendencia clínica como instrumento para identificar a los pacientes con un aumento del riesgo de muerte y de enfermedad cardiovascular.⁴⁹

Específicamente, el índice androide/ginecoide ha demostrado tener una gran relevancia en el desarrollo de factores cardiometabólicos como niveles elevados de triglicéridos, colesterol HDL bajo, presión arterial elevada y glucosa plasmática en

ayuno elevada, tal como lo describe Xiaohua y colaboradores quienes investigaron la asociación de los depósitos de grasa regionales (medidos mediante absorciometría de rayos X de energía dual) con factores de riesgo metabólicos en mujeres chinas. Ellos encontraron que la proporción de grasa androide y el índice androide/ginecoide se asoció significativamente con mayores probabilidades de factores de riesgo metabólicos (OR= 1.4-3.7; $p < 0.01$), mientras que la grasa ginecoide se asoció de forma independiente con una disminución significativa probabilidades (OR= 0.3-0.6; $p < 0.01$).⁵⁰

Por otra parte Namwongprom y colaboradores, evaluaron 391 jóvenes tailandeses de 18.5 a 21.8 años de edad, con el objeto de buscar relación entre los parámetros de composición corporal (circunferencia de la cintura, masa grasa androide, masa grasa ginecoide y el índice androide/ginecoide) y el riesgo de síndrome metabólico, considerando que los participantes tenían síndrome metabólico si tenían tres o más de los cinco factores de riesgo: obesidad abdominal, triglicéridos elevados, colesterol HDL reducido, presión arterial elevada y glucosa en ayunas elevada. La obesidad abdominal se definió como la circunferencia de la cintura > 90 cm en hombres y > 80 cm en mujeres según los puntos de corte para la población asiática. Lo reportado en este estudio fue presencia de síndrome metabólico en 5.9% de los participantes los cuales tuvieron un peso, talla e IMC significativamente mayores que los que no tenían síndrome metabólico. En el análisis de regresión lineal univariable, la circunferencia de cintura, la masa grasa androide, la masa grasa ginecoide y el índice androide/ginecoide mostraron una relación significativa con la puntuación de los componentes de riesgo para síndrome metabólico. Sin embargo, después de ajustar el sexo, el peso al nacer y el IMC, el índice androide/ginecoide demostró una mayor relación con la puntuación de los componentes de riesgo de síndrome metabólico (β 1.89, IC 95% 1.096- 2.978) que la circunferencia de la cintura (β 0.046, IC 95% 0.033-0.058) y masa grasa androide (β 0,979, IC del 95%: 0,667 a 1,290). Concluyendo que el índice androide/ginecoide es un mayor predictor de síndrome metabólico que la circunferencia de la cintura y la masa grasa androide.⁵¹

Algunos estudios han demostrado la asociación del índice androide/ginecoide con factores metabólicos y cardiovasculares en niños, pero solo en niños con sobrepeso u obesos. Samsell y colaboradores determinaron la asociación del índice androide/ginecoide con la resistencia a la insulina y la dislipemia, independientemente de la obesidad infantil. Ellos evaluaron a niños de 7 a 13 años de edad con percentiles de IMC entre 0,1 y 99,6, y encontraron que el índice androide/ginecoide se asoció estrechamente con la resistencia a la insulina y el colesterol LDL y VLDL siendo esta relación más significativa en el sexo masculino, concluyendo que en niños con peso normal dicho índice puede proporcionar una medición del riesgo de enfermedad metabólica y cardiovascular.⁵²

Particularmente en los pacientes urémicos González y colaboradores analizaron los cambios en la grasa abdominal en pacientes con hemodiálisis a lo largo de un año, evaluando su posible asociación con los cambios en los niveles circulantes de adipocitocinas, incluyendo 18 pacientes a diferencia de nuestro estudio que incluyó 21 pacientes. En cada paciente se cuantificó, entre el basal y al cabo de un año, la composición corporal por bioimpedancia eléctrica (BIA) y absorciometría dual de rayos X (DXA), y se determinaron varios parámetros bioquímicos incluyendo adipocitocinas. Particularmente en los pacientes con ERC se encontró una relación estadísticamente significativa entre las concentraciones de leptina y adiponectina con la grasa abdominal ($p < 0,01$); además se identificó que los pacientes presentaban una ganancia de grasa abdominal con el tiempo, evidenciada por un aumento del índice A/G, lo que podría explicar el aumento del riesgo cardiovascular que presentan.⁵³

En nuestro estudio el índice androide/ginecoide de la grasa presentó asociación con la modificación en las concentraciones séricas de los triglicéridos a 12 meses de seguimiento; lo cual no se había descrito en otros estudios. Sin embargo, en forma indirecta se ha observado que en pacientes con ERC hay cambios en la composición corporal, debido a una disminución del volumen de la masa muscular y el aumento del volumen de la masa grasa⁵⁴⁻⁵⁵. Mediante el uso de tomografía computarizada (TC), Odamaki y cols.⁵⁴ demostraron que el área de masa grasa

abdominal visceral ajustada por el IMC fue significativamente mayor, mientras que el área de masa grasa subcutánea abdominal ajustada por IMC fue bastante menor en pacientes de hemodiálisis en comparación con un grupo control de niños sanos de la misma edad y sexo. También se observa una disminución en el área del músculo abdominal en pacientes con HD en comparación con los controles sanos de la misma edad y sexo ⁵⁵. Los autores concluyen que la composición corporal es un factor relacionado con un aumento en la morbilidad en pacientes con ERC, asociado con una disminución en el músculo y aumento de la grasa corporal.

Kamariski y cols. ⁵⁶, estudiaron si las concentraciones séricas de adiponectina en niños en diálisis peritoneal estaban relacionadas con los parámetros antropométricos del estado nutricional de dichos pacientes. Su estudio incluyó 20 pacientes (8 niños y 12 niñas). La mediana de edad fue de 11,4 (rango 5-14.5) años, mientras que en nuestro estudio la mediana de edad fue de 15.11 años (intervalo 7.9-16.6 años). Del total de sus pacientes 11 se encontraban en diálisis peritoneal mientras que en nuestro estudio 12 pacientes se encontraban en dicha modalidad de tratamiento. Los resultados del estudio mostraron una relación negativa entre los niveles de adiponectina sérica con los valores de IMC y Z score de talla y peso. La adiponectina también se asoció negativamente con el espesor del pliegue tricúspide y subescapular; los niveles séricos de adiponectina no se relacionaron con los niveles séricos de colesterol HDL ni de triglicéridos. De igual modo en nuestro estudio los niveles de adiponectina no demostraron presentar una correlación con respecto a la modificación en las concentraciones séricas de colesterol total y triglicéridos a 12 meses de seguimiento.

En la población general, la adiponectina circulante se asocia con un perfil de riesgo cardiovascular favorable (por ejemplo, menos triglicéridos y grasa corporal) y una disminución de la mortalidad. Los pacientes en hemodiálisis tienen concentraciones de adiponectina comparativamente más altas, pero los estudios que han examinado la asociación adiponectina-mortalidad en esta población no han tenido en cuenta la composición corporal de los pacientes. Rhee y colaboradores examinaron las concentraciones basales de adiponectina sérica en 501 pacientes con hemodiálisis

en 13 centros de diálisis y evaluaron la mortalidad por todas las causas utilizando modelos de supervivencia (Cox) ajustados por edad, sexo, etnia, diabetes, albúmina sérica, capacidad total de unión al hierro, creatinina sérica, recuento de glóbulos blancos, fosfato, hemoglobina y tasa de catabolismo proteico normalizado), composición corporal (grasa subcutánea, visceral y corporal total y masa corporal magra) y niveles séricos de lípidos (colesterol, colesterol de lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos). Entre los 501 pacientes con hemodiálisis se observaron 50 muertes durante el seguimiento, en los análisis de Cox ajustados por laboratorio, el nivel de adiponectina más alto se asoció con una mayor mortalidad versus el nivel más bajo (RR 3.35; IC del 95%, 1,50-7,47). Estas asociaciones fueron sólidas en los análisis que, además, representaron la composición corporal (RR 3.18, IC del 95%, 1,61 a 8,24) y los niveles de lípidos (RR 3,64, IC del 95%, 1,34 a 7,58) por lo que se concluyó que un mayor nivel de adiponectina se asocia con un riesgo de muerte 3 veces mayor en pacientes con hemodiálisis independiente de la composición corporal y los niveles de lípidos. Dichos hallazgos son de pacientes no pediátricos, en nuestro estudio, la adiponectina no presentó correlación con la modificación en el perfil de lípidos así mismo no se documentó incremento del score Z del IMC en los pacientes con ERC.⁵⁷

En 2009, Sánchez y cols., realizó un estudio sobre el aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína en ayuno como factor de riesgo tromboembólico en la infancia, en 163 niños alemanes con una media de edad de 6,4 años, con sintomatología tromboembólica como primer evento y 255 controles sanos y se, llegó a la conclusión de que la hiperhomocisteinemia por encima de los valores de corte específicos de la edad, es un factor de riesgo de eventos tromboembólicos. Por lo tanto, se recomienda la medición de homocisteína en ayuno de pacientes con tromboembolismo para poder estratificar el riesgo.⁵⁸ Diversos estudios han indicado que las concentraciones altas de homocisteína en la infancia y/o adolescencia pueden ser un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular en la adultez.^{59,60} En nuestro estudio los niveles de homocisteína no presentaron una correlación con respecto a la modificación en las concentraciones séricas de colesterol total y triglicéridos a 12 meses de seguimiento; sin embargo diversos estudios todavía no

son concluyentes por ello se hace necesario la realización de más trabajos que evalúen los niveles de homocisteína, especialmente, en la prevención de enfermedades cardiovasculares tanto en individuos sanos, como en individuos enfermos.

Entre las fortalezas del estudio se encuentra el diseño, que aunque retrospectivo, el hacerlo longitudinalmente, nos permitió evaluar el cambio de factores de riesgo cardiovascular, como los niveles de triglicéridos y colesterol total en el tiempo, en una cohorte de niños con diferente terapia sustitutiva. Además, se encontró que el índice androide/ginecoide de la grasa presentó asociación con la modificación en las concentraciones séricas de los triglicéridos a 12 meses de seguimiento; por lo que este marcador, que no se realiza de manera rutinaria, puede llegar a tener trascendencia clínica como instrumento para identificar mejor a los pacientes con un aumento del riesgo de muerte y de enfermedad cardiovascular, por lo que sería útil enviar de nuestros pacientes por lo menos a una evaluación de composición corporal mediante DXA.

De las limitaciones de nuestro estudio, de las más importantes fueron que no se les realizó el perfil lipídico completo a los 6 y 12 meses de seguimiento, en donde solo se observó la modificación del colesterol total y de los triglicéridos, ya que no se contaba con los valores del colesterol HDL y LDL para hacer comparaciones de mayor relevancia; otra limitante fue el tamaño de muestra pequeño, lo que podría explicar que no se encontrará una correlación de los factores cardiometabólicos con la adiponectina y la homocisteína, ante esto, los resultados se debe tomar como una tendencia y no como conclusiones absolutas.

CONCLUSIONES

1. El índice androide/ginecoide ≥ 1 demostró ser un factor de riesgo (OR 22.3 IC 95% 1.01-487) para la presencia de hipertrigliceridemia a 12 meses de seguimiento en niños con insuficiencia renal crónica terminal.
2. Con este tamaño de muestra los niveles séricos de adiponectina, homocisteína y el porcentaje de grasa corporal no demostraron ser factores pronósticos para la presencia de alteraciones cardiometabólicas (dislipidemia o incremento del score Z del IMC) a 12 meses de seguimiento en niños con insuficiencia renal crónica terminal.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266.
2. Roussey G, Allain-Launay E. Insuficiencia renal crónica en el niño. *EMC Pediatría* 2017; 52: 1-11.
3. Thomas R, Kanso A, Sedor J. Chronic Kidney Disease and Its Complications. *Prim Care Clin Office Pract* 2008; 35: 329-44.
4. Ansell D, Feest TG, Tomson C, Williams AJ, Warwick G. UK Renal Registry Report 2006. UK Renal Registry, Bristol (www.renalreg.com)
5. De Luis D, Bustamante J. Aspectos nutricionales en la insuficiencia renal. *Nefrología* 2008; 28: 339-48.
6. Norman LJ, Coleman JE. Nutrition and growth in relation to severity of renal disease in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 259-65.
7. Apostolou A, Printza N, Karagiozoglou-Lampoudi T, Dotis J, Papachristou F. Nutrition assessment of children with advanced stages of chronic kidney disease - A single center study. *Hippokratia* 2014;18: 212-216
8. Rees L, Shaw V. Nutrition in children with CRF and on dialysis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1689-1702
9. Cole TJ. BMI Reference Curves for de UK. *Arch Dis Child* 1997; 73: 25-29.
10. Schaefer F. Assessment for Body Composition in Children with Chronic Renal Failure *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 673-78.
11. Rashid R, Neill L, Maxwell H, Ahmed SF. Growth and Body Composition in Children with Chronic Kidney Disease. *British Journal of Nutrition* 2007; 97: 232-8.

12. Foster B, Leonard M. Measuring nutritional status in children with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 801-14
13. Riobó P, Ortíz A. Nutrición e insuficiencia renal crónica. *Nutr Hosp Suplementos*. 2012;5(1):41-52
14. Cochat P, Braillon P, Feber J, Hadj-Aïssa A, Dubourg L, Liponski I, et al. Body Composition in Children with Renal Disease: Use of Dual Energy X Ray Absorciometry. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 164-68
15. Rashid R, Neill E, Smith W, King D, Beattie TJ, Murphy A, et al. Body composition and Nutritional Intake in Children with Chronic Kidney Disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1730-38
16. Imboden MT, Welch WA, Swartz AM, Montoye AHK, Finch HW, Harber MP, et al. Reference standards for body fat measures using GE dual energy x-ray absorptiometry in Caucasian adults. *PLoS ONE* 2017;12: 1-12
17. Lätt E, Mäestu J, Jürimäe J. Longitudinal associations of android and gynoid fat mass on cardiovascular disease risk factors in normal weight and overweight boys during puberty. *Am J Hum Biol*. 2018;1–7.
18. Hogg R, Furth S, Lemley K, Portman R, Schwartz G, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: evaluation, classification and stratification. *Pediatrics*. 2003; 111: 1416-21.
19. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, Klag MJ. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1918–1927
20. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Gomez-Campdera F, Luno J. Predictive cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67: S35–S38

21. Bayes B, Pastor MC, Bonal J, Romero R. "New" cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease: role of folic acid treatment. *Kidney Int* 2005; 67: S39–S43
22. Bayes B, Pastor MC, Bonal J, Junca J, Hernandez JM, Riutort N, Foraster A, Romero R. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 106–112
23. Balat A. Children with chronic kidney disease and hypertension: ¿could hypertension footprints be early biomarkers? *Curr Hypertens Rev* 2014; 10: 86–98.
24. Halbach S, Flynn J. Treatment of hypertension in children with chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17: 503.
25. Safder O, Alsharif S, Kari JA. Pediatric CKD and cardiovascular disease. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2014; 14:177–84.
26. Civilibal M, Caliskan S, Oflaz H, Sever L, Candan C, et al. Traditional and "new" cardiovascular risk markers and factors in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1021–1029
27. Duell P, Malinow M. Homocyst(e)ine: an important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Curr Opinion Lipidology* 1997; 8:28-34.
28. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin. Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1.383-1.389.
29. Pintó X. La homocisteína como factor de riesgo cardiovascular. *Medicina Integral*. 2000; 36: 179-185.

30. Zoccali C, Mallamaci F, Tripeti G, Benedetto F, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 134-41.
31. Beltrami M, Qi L, Maestri M, Fuchs F, Pakter H, Moreira L, et al. Association between plasma adiponectin and arteriolar vessel caliber among elderly hypertensive subjects. *J Am Soc Hypertens*. 2015; 9: 620-627
32. Palomera X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin Barc*. 2005; 124: 388-95
33. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, Haller H, Morath C, Ritz C, et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectina and cardiovascular events in patients with kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1091-8.
34. Iwashima Y, Horio T, Kumada M, Suzuki Y, Kihara S, Rakuhi H, et al. Adiponectin and renal function and implication as a risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1603-8.
35. Menon V, Li L, Wang X, Greene T, Balakrishnan V, Madero M, et al. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 2599-606.
36. Bakkaloglu SA, Buyan N, Funahashi T, Pasaoglu H, Ethan AH, Hasanoglu E, et al. Adiponectin levels and atherosclerotic risk factors in pediatric chronic peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005; 25: 357-61.
37. Möller K, Dieterman C, Herich L, Klaassen I, Kemper M, Müller D. High serum adiponectin concentration in children with chronic kidney disease *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 243–249
38. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:14564–8.

39. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100:2473–6.
40. Kaizu Y, Tsunega Y, Yoneyama T, Sakao T, Hibi I, Miyaji K, et al. Overweight as another nutritional risk factor for the long-term survival of non-diabetic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1998; 50:44–50.
41. Choi SJ, Park MY, Kim JK, Hwang SD. The 24-Month Changes in Body Fat Mass and Adipokines in Patients Starting Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int.* 2017;37(3):290-297.
42. Kato A, Ishida J, Endo Y, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Odamaki M. Association of abdominal visceral adiposity and thigh sarcopenia with changes of arteriosclerosis in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1967–1976
43. Castellano S, Palomares I, Moissl U, Chamney P, Carretero D, Crespo A, Morente C, Ribera L, Wabel P, Ramos R, Merello JI. Risk identification in haemodialysis patients by appropriate body composition assessment. *Nefrologia.* 2016;36(3):268-74.
44. Torres-Tamayo M, Aguilar-Herrera BE , Altamirano-Bustamante N, Barquerad S, Barrientos-Pérez M, Bracho-Blanchetf E, et Al. Consenso de expertos sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en edad pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015;72(S1):1-28
45. McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, Jebb SA, Prentice AM. Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(4):598-602.
46. Khadilkar AV, Sanwalka NJ, Chiplonkar SA, Khadilkar VV, Pandit D. Body fat reference percentiles on healthy affluent Indian children and adolescents to screen for adiposity. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(7):947-53.

47. Rathi TK, Dhrolia MF, Imtiaz S. More hostile dyslipidaemia in chronic kidney disease patients on maintenance haemodialysis than on conservative management. *J Pak Med Assoc.* 2016;66(8):928-31
48. Bonthuis M, Van Stralen K, Jager K, Baiko S, Jahnukainen T et al. Dyslipidaemia in children on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:603–610
49. Ladeiras R, Sampaio F, Bettencourt N, Fontes R, Ferreira N et. Al. El cociente entre la grasa abdominal visceral y subcutanea evaluado por tomografia computarizada es un predictor independiente de mortalidad y eventos cardiacos. *Rev Esp Cardiol.* 2017; 70:331–337
50. Fu X, Song A, Zhou Y, Ma X, Jiao J, et al. Association of regional body fat with metabolic risks in Chinese women. *Public Health Nutrition* 2013; 17: 2316–2324.
51. Namwongprom S, Rerkasem K, Wongthanee A, Pruenglampoo S, Mangklabruks A. Relationship Between Body Composition Parameters and Metabolic Syndrome in Young Thai Adults. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6(4):227-232
52. Samsell L, Regier M, Walton C, Cottrell L. Importance of Android/Gynoid Fat Ratio in Predicting Metabolic and Cardiovascular Disease Risk in Normal Weight as well as Overweight and Obese Children. *Journal of Obesity.* 2014; 1-7.
53. González E, Díez JJ, Pérez A, Bajo MA, Del Peso G, Sánchez-Villanueva R, et al. Composición corporal y concentraciones de adipocitoquinas en hemodiálisis: la ganancia de grasa abdominal como factor de riesgo cardiovascular añadido. *Ganancia de grasa y riesgo cardiovascular. Nefrología.* 2017; 37:138–148.

54. Odamaki M, Furuya R, Ohkawa S et al. Altered abdominal fat distribution and its association with the serum lipid profile in non-diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2427–2432
55. Ohkawa S, Odamaki M, Ikegaya N et al. Association of age with muscle, mass, fat mass and fat distribution in non-diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 945–951
56. Kamariski M, Biscardi M, Cestino L, Miatello R, Guntsche E, et al. Adiponectin in Children on Peritoneal Dialysis: Relationship to Insulin Resistance and Nutritional Status. *Nephron Clin Pract* 2009; 113:c24–c32.
57. Rhee C, Nguyen D, Moradi H, Brunelli S, Dukkipati R, et al. Association of Adiponectin With Body Composition and Mortality in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66: 313-321.
58. González J, Mendieta H. Hiperhomocisteinemia/homocisteinuria como factor de riesgo cardiovascular en niños y adolescents. *Rev. Costarr. Cardiol*. 2013; 15: 15-22.
59. Papandreou D, Malindretos P, Arvanitidou M, Makedou A, Rousso I. Homocysteine lowering with folic acid supplements in children: effects on blood pressure. *Int J Food Sci Nutr*. 2010; 61:11-7.
60. Pereira da Silva N, Suano de Souza F, Ifanger A, Fonseca F, Hix S, et al. Homocysteine and cysteine levels in prepubertal children: Association with waist circumference and lipid profile. *Nutrition*. 2012; 9007: 00267-5.

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

“Factores pronósticos para el desarrollo de alteraciones cardiometabólicas en niños con insuficiencia renal crónica”

Nombre del paciente: _____ Folio: _____
Afiliación: _____ Sexo: _____
Terapia sustitutiva: _____

SOMATOMETRÍA

Peso (g)	Talla (cm)	IMC

DATOS DE LABORATORIO	6 MESES	12 MESES
	Fecha:	Fecha:
Colesterol		
Triglicéridos		
HDL		
LDL		
VLDL		
Glucosa		