



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO**  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS  
“DR IGNACIO CHAVEZ”  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DELEGACION REGIONAL EN MICHOACÁN

TÍTULO

**FACTORES DE RIESGO NO TRADICIONALES PARA ENFERMEDAD  
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA**

TESIS  
QUE PRESENTA:

PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

ESMIRNA ARROYO ENRIQUEZ  
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

TUTOR

DR. CLETO ALVAREZ AGUILAR

CO-TUTOR

DR. ALAIN RODRÍGUEZ OROZCO

2008

**DR. VICTOR MANUEL FARIAS RODRÍGUEZ**

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS "DR. IGNACIO CHAVEZ"

**COLABORADORES:**

**DR. JOEL EDMUNDO LÓPEZ MEZA**

CENTRO MULTIDISCIPLINARIO DE ESTUDIOS EN BIOTECNOLOGÍA  
FACULTAD DE VETERINARIA Y ZOOTECNIA, UMSNH.

**DRA. ANEL GÓMEZ GARCIA**

CENTRO DE INVESTIGACION BIOMEDICA DE MICHOACAN

**DR. J. ANTONIO SALINAS GONZALEZ**

NEFROLOGO DEL HGR No.1 IMSS

**MAT. CARLOS GÓMEZ ALONSO**

ANALISTA CORDINADOR "A"

CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MICHOACÁN

## AGRADECIMIENTOS

A la UMSNH y al IMSS a quien les debo mi desarrollo profesional.

Con respeto, admiración a mi estimado Dr. Cleto Álvarez Aguilar por su paciencia, tolerancia y apoyo en el desarrollo de este trabajo.

Infinitamente mi gratitud, Alain, Joel y Roberto, mis maestros por brindarme sus consejos, amistad y compartir sus experiencias en esta tarea.

Al Dr. J Antonio Salinas y Dr. Gonzalo Flores por su cooperación y participación en la revisión de los pacientes.

Pedro y José Luis quienes me brindaron su apoyo y buena vibra en la posta.

Dra Luz Elena, David, Dra Fenton, resto de compañeros y maestros del posgrado por compartir su tiempo y conocimientos.

Martitha por su incondicional apoyo y los compañeros del laboratorio del hospital.

A los pacientes quienes dedicadamente siguieron las indicaciones para la realización del trabajo.

A Carlos por sus consejos, orientación en el terreno de la bioestadística.

Anelita, amiga, mil gracias por tu amistad, confianza, por compartir tus conocimientos y por el cha de todos los días.

A mis padres, hermanos y sobrinos por su cariño.

Con amor a mi esposo Roberto y Smyrna por su tolerancia en la distancia y brindarme su amor.

En conclusión:

A todos Ustedes, por ayudarme cada día a cruzar con firmeza el camino de la superación, por que con tu apoyo y aliento he logrado uno de mis más grandes anhelos.

Gracias.

**ÍNDICE**

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
<b>I. Abreviaturas.....</b>	<b>5</b>
<b>II. Resumen.....</b>	<b>8</b>
<b>III. Abtract .....</b>	<b>9</b>
<b>IV. Glosario.....</b>	<b>10</b>
<b>V. Relación de Tablas.....</b>	<b>12</b>
<b>VI Relación de Figuras.....</b>	<b>13</b>
<b>VII. Antecedentes.....</b>	<b>14</b>
<b>VIII. Justificación.....</b>	<b>20</b>
<b>IX. Planteamiento del Problema .....</b>	<b>21</b>
<b>X. Hipótesis.....</b>	<b>22</b>
<b>XI. Objetivos.....</b>	<b>23</b>
<b>XII. Material y Métodos.....</b>	<b>24</b>
<b>XIII. Resultados .....</b>	<b>36</b>
<b>XIV. Discusión.....</b>	<b>48</b>
<b>XV. Conclusiones.....</b>	<b>57</b>
<b>XVI. Sugerencias.....</b>	<b>58</b>
<b>XVII. Perspectivas.....</b>	<b>58</b>
<b>XVIII. Referencias Bibliográficas.....</b>	<b>60</b>
<b>XIX. Anexos.....</b>	<b>76</b>

**Total de páginas: 79**

## I. ABREVIATURAS

- ✓ **ANOVA** : Análisis de varianza.
- ✓ **ADA**: Asociación Americana de Diabetes.
- ✓ **ADN**: Acido Desoxirribonucleico.
- ✓ **bFGF**: Factor de Crecimiento Fibroblástico Básico.
- ✓ **c-HDL**: Colesterol de Alta Densidad (High Density Lipoprotein).
- ✓ **c-LDL**: Colesterol de Baja Densidad (Low Density Lipoprotein).
- ✓ **DCr**: Depuración de Creatinina.
- ✓ **CMEB**: Centro Multidisciplinario de Estudios en Biotecnología.
- ✓ **DM**: Diabetes Mellitus.
- ✓ **DM-2**: Diabetes Mellitus tipo 2.
- ✓ **DPCA**: Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria.
- ✓ **ECV**: Enfermedad Cardiovascular.
- ✓ **EGF**: Factor de Crecimiento Epidérmico.
- ✓ **ELISA**: Ensayo Inmunoenzimático.

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

- ✓ **HTA:** Hipertensión Arterial.
- ✓ **HGR No. 1:** Hospital General Regional No. 1
- ✓ **ICAM 1:** Molécula de Adhesión Intracelular.
- ✓ **IGF 1:** Factor de Crecimiento Similar a la Insulina.
- ✓ **IL-1:** Interleucina-1
- ✓ **IL-6:** Interleucina-6.
- ✓ **IMC:** Índice de Masa Corporal.
- ✓ **IMSS:** Instituto Mexicano del Seguro Social.
- ✓ **IRC:** Insuficiencia Renal Crónica.
- ✓ **IRCT :** Insuficiencia Renal Crónica Terminal.
- ✓ **JNC-VII:** Comité Nacional Conjunto VII de Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Hipertensión Arterial.
- ✓ **K/DOQI:** Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.
- ✓ **MCP 1:** Proteínas del Monocito.
- ✓ **MIA:** Malnutrición, Inflamación, Arteriosclerosis.
- ✓ **PAD:** Presión Arterial Diastólica.

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

- ✓ **PAS:** Presión Arterial Sistólica.
- ✓ **PAF-1:** Factor Activador del Plasminégeno 1.
- ✓ **PDGF:** Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas.
- ✓ **PCR:** Proteína C Reactiva.
- ✓ **PCR hs:** Proteína C Reactiva Alta Sensibilidad.
- ✓ **SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences.
- ✓ **TGF- $\beta$ :** Factor de Crecimiento transformante Beta
- ✓ **TNF- $\alpha$ :** Factor de Necrosis Tumoral Alfa.
- ✓ **UMSNH:** Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
- ✓ **VCAM-1:** Molécula de Adhesión de Células Vasculares..
- ✓ **VEGF:** Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular.

## II. RESUMEN

**ANTECEDENTES.** La insuficiencia renal crónica (IRC) es la enfermedad que mayor gasto económico y social genera y se relaciona con una alta tasa de morbilidad y mortalidad cardiovascular por lo que se ha convertido en un punto de atención en todos los sistemas de salud. Se ha sugerido que la desnutrición, la inflamación, y los factores genéticos, están involucrados en el desarrollo de la misma.

**OBJETIVO.** Analizar si la desnutrición, la inflamación y los factores genéticos se asocian con el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con IRC. Adicionalmente, analizar si estos factores se relacionan con pérdida de la reserva funcional renal.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se realizó un estudio de corte transversal de casos y controles se estudiaron 76 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ambos sexos y con edad mayor de 20 años. Se estudiaron veintidós pacientes con nefropatía diabética en etapa 5, 31 con nefropatía diabética en etapa 4 y 23 sin manifestaciones clínicas ni bioquímicas de nefropatía diabética. Las variables analizadas fueron: biometría hemática, glucosa, urea, creatinina, colesterol total, triglicéridos, c-HDL, c-LDL, albumina, IL-6, TNF- $\alpha$ , adiponectina, PCRhs alta sensibilidad, ecocardiograma y polimorfismo del gene de la IL-6 y adiponectina.

**RESULTADOS.** La desnutrición, la inflamación y el polimorfismo CG-634 del gene que codifica para IL-6, se relacionan con el desarrollo de ECV y la pérdida de la función renal residual.

**CONCLUSIONES.** Se requiere de ensayos clínicos controlados de largo plazo para evaluar el impacto del control de la desnutrición, la inflamación, en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y en la función renal residual en pacientes con enfermedad renal crónica.



### III. ABSTRACT

#### NON-TRADITIONAL RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

**BACKGROUND.** The chronic renal failure (CRF) is the disease that greatest social and economic cost generates and it is related with high rate of morbidity and mortality cardiovascular, so it has become into an attention point to all healthcare systems. It has been suggested that malnutrition, inflammation and genetic factors, are involved.

**OBJECTIVE.** To analyze the association of malnutrition, inflammation and genetic factors with the development of cardiovascular disease (CVD) in patients with CRF. Additionally, it was analyzed if these factors are related with the loss residual renal function.

**MATERIALS AND METHODS.** In a cross-sectional of case-control study 76 patients with type 2 diabetes, both sexes, age old 20 years were studied. 22 patients with stage 5 diabetic nephropathy, 31 patients with stage 4 diabetic nephropathy and 23 patients without clinical or biochemical manifestations of diabetic nephropathy were studied. The analyzed variables were: haematic biometry, glucose, urea, creatinine, total cholesterol, triglycerides, c-HDL, c-LDL, albumin, IL-6, TNF- $\alpha$ , adiponectin, high sensibility PCR, echocardiogram and polymorphism of IL-6 and adiponectin gene.

**RESULTS.** Malnutrition, inflammation and CG-634 gene polymorphism of IL-6, are related to the CVD development and the loss residual renal function.

**CONCLUSIONS.** Long term clinical assays are required for evaluating the effect of the malnutrition, inflammation control in the morbidity and mortality cardiovascular and in residual renal function in patients with chronic kidney disease.

## IV. GLOSARIO

- **Diabetes Mellitus tipo 2.** Se consideró como diabético a todo sujeto diagnosticado clínicamente con glucosa en ayuno  $\geq 126$  mg/dL o cifras menores si recibían tratamiento con hipoglucemiante oral y/o insulina.
- **Enfermedad Renal Crónica:** basado en los criterios de las guías K/DOQI.

Estadios de la enfermedad renal crónica (72.73). Variable nominal

Estadio	Descripción	TFG (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )
1	Daño renal con TFG normal o $\uparrow$	$\geq 90$
2	Daño renal con TFG ligeramente $\downarrow$	60-89
3	$\downarrow$ de la TFG Moderada	30-59
4	$\downarrow$ de la TFG Severa	15-59
5	Insuficiencia renal	< 15 (o diálisis)

TFG = tasa de filtración glomerular. La enfermedad renal crónica se define como daño renal o con una TFG < 60mL/min/1.73 m<sup>2</sup> por  $\geq 3$  meses. El daño renal se define como anomalías patológicas o marcadores de daño, incluyendo anomalías en pruebas de sangre, orina o estudios de imagenología.

- **Edad.** Variable continua. Expresada en años cumplidos al momento del estudio.
- **Sexo.** Variable nominal. Hombre, mujer.
- **Peso Corporal.** Variable continua, expresada en kg.
- **Talla.** Variable continua, expresada en mts.
- **Presión Arterial.** Variable continua. Se midió con un esfigmomanómetro de columna de mercurio. Se midió en mmHg. Cifra normal sistólica 120 mmHg y diastólica 80 mmHg.
- **Glucosa Sérica.** Variable continua. Medida en mg/dL
- **Colesterol Total.** Variable continua expresada en mg/dL
- **Triglicéridos.** Variable continua, expresada en mg/dL
- **c-HDL.** Variable continua, expresada en mg/dL

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

- **c-LDL.** Variable continua, expresada en mg/dL
- **Creatinina Sérica:** Cantidad de creatinina sérica en una muestra de sangre venosa con ayuno de 8 h. Unidades en mg/dL. Variable cuantitativa continua.
- **Depuración de creatinina en orina de 24 horas.** Variable continua, expresada en ml/min/1.73 mts superficie corporal. (normal: (normal: 90-120 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- **Interleucina-6.** Variable continua, expresada en ng/mL
- **Factor de Necrosis Tumoral-alfa.** Variable continua, expresada em ng/mL
- **Adiponectina.** Variable continua, expresaa en ng/mL.
- **Proteína C Reactiva de Alta Sensibilidad.** Variable continua, expresada en mg/L.
- **Polimorfismo del Gene de la Interleucina-6.** (IL-6 634CG) Variable nominal.
- **Polimorfismo del Gene de la Adiponectina.** Variable nominal (Adioponectina 45GT y adiponectina 276GT).

## V. RELACION DE TABLAS

	Página
Tabla I. Variables clínicas y bioquímicas de la población estudiada.....	34
Variables nutricionales y de inflamación de la población	
estudiada.....	35
Tabla II. Frecuencias genotípicas y alélicas de la población estudiada.....	36
Asociación de daño renal y polimorfismos ajustados por edad,	
Tabla IV. sexo, IMC y presión arterial.....	38
Tabla V. Matriz de correlación de Pearson de las variables estudiadas...	40

## VI. RELACION DE FIGURAS

	Página
Fig. 1. Imágenes representativas del ADN genómico y de la reacción en cadena de la polimerasa.....	39
Fig. 2. Correlación entre la Masa Ventricular Izquierda y albúmina, en pacientes con IRC .....	41
Fig. 3. Correlación de la Masa Ventricular Izquierda con IL-6, en pacientes con IRC.....	42
Fig. 4. Correlación de la Masa Ventricular Izquierda con TNF-alfa, en pacientes con IRC.....	43
Fig. 5. Correlación de la Masa Ventricular Izquierda con la depuración de creatinina de 24 h, en pacientes con IRC.....	44
Fig. 6. Correlación de la Masa Ventricular Izquierda con la proteína C reactiva de alta sensibilidad.....	45

## VII. ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) es una enfermedad crónica, hereditaria de etiología múltiple. Es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglicemia, resultado del defecto de la secreción o acción de la insulina. La hiperglicemia crónica se asocia con daño a largo plazo, disfunción y falla de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. La nefropatía diabética es la complicación tardía de la DM-2 más frecuente con afección primordial al glomérulo que explica la mayor reducción de la expectativa de vida de los pacientes diabéticos (1). La insuficiencia renal crónica (IRC) es la etapa final de todas las nefropatías, debido al deterioro progresivo e inexorable de la función renal. El sustrato anatómico son la glomeruloesclerosis, el daño tubulointersticial y la acumulación de matriz extracelular con fibrosis (2,3).

Entre los mecanismos involucrados, la inflamación puede tener una participación importante, ya sea por reclutamiento y proliferación de células inflamatorias o por la generación local y extra-renal de mediadores de inflamación. Los macrófagos pueden inducir daño por producción de enzimas proteolíticas, radicales libres, sustancias vasoactivas, factores de crecimiento y citocinas (2) que finalmente conducen a la fibrosis; dentro de los principales mecanismos que determinan estas alteraciones se encuentran múltiples estímulos humorales como: la angiotensina II, la proteína 1 del monocito (MCP 1), la molécula de adhesión intracelular (ICAM 1), las citocinas como interleucinas 1 y 6 (IL-1 y 6) y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), los factores de crecimiento, como el transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), el del

## Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular

endotelio vascular (VEGF), el derivado de plaquetas (PDGF), el similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), el fibroblástico básico (bFGF) y el epidérmico (EGF) (4).

La hipertensión arterial (HTA) es otro de los mecanismos participantes en la progresión del daño renal. Diferentes estudios epidemiológicos y ensayos clínicos demuestran que la hipertensión es un factor independiente que favorece el mayor deterioro renal. En estudios experimentales y clínicos, también reportan que la activación del sistema renina angiotensina participa de manera importante en la perpetuación y avance del daño renal. Este sistema tiene la particularidad de interactuar sinérgicamente con otros mediadores de daño como citocinas y factores de crecimiento (3,5).

Los factores genéticos también tienen una participación importante. Varios de los marcadores genéticos que tienen influencia en la progresión del daño renal pertenecen al grupo de sustancias vasoactivas, factores de crecimiento o citocinas. Algunos ejemplos son la enzima convertidora de angiotensina (6), el angiotensinógeno (7), la sintasa de óxido nítrico (8,9), el péptido natriurético auricular (10) y los genes de apolipoproteínas (11,12).

La función renal aún en su mínima expresión es fundamental para la vida del paciente. Diferentes estudios observacionales y de intervención reportan que la función renal residual tiene un efecto determinante como predictor independiente de mortalidad (13,14).

Además de la preservación de la función renal, la prevención de daño cardiovascular es un factor crítico en la atención del paciente con IRC, ya que las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes con IRC. El riesgo de muerte por esta razón es de 10 a 20 veces

### Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular

mayor que en la población abierta, aún ajustada por edad, género, raza y presencia de DM-2 (15,16).

El origen de la enfermedad cardiovascular (ECV) en la IRC es múltiple, pero la aterosclerosis acelerada parece ser el elemento común (17). Los factores tradicionales de riesgo cardiovascular tienen una importancia reconocida, tal es el caso de las dislipidemias, la obesidad, el sedentarismo, la diabetes, la hipertensión arterial y el tabaquismo (15,16). A estos, se acumulan nuevos factores de riesgo, llamados no tradicionales como el estrés oxidativo (18), la desnutrición (19), la hiperhomocisteinemia (20), la inflamación (21,22) y algunas infecciones específicas como la causada por *Chlamydia pneumoniae* (23) que en el últimos años han tomado mucha importancia en la ECV.

Algunos de estos factores de riesgo reconocidos recientemente, se han agrupado en el denominado síndrome MIA (malnutrition, inflammation, atherosclerosis) por estar estrechamente vinculados en su fisiopatología (24,25). El punto central parece ser la inflamación (con o sin infección) que retroalimenta la desnutrición, genera y potencia la aterosclerosis.

La mortalidad cardiovascular, la hipertensión y el control del volumen extracelular también están íntimamente ligados a la supervivencia del paciente. Es ampliamente reconocido que la sobrecarga de líquido es el origen de la hipertensión arterial en el 85 % de los pacientes IRC y que el control adecuado de la ingesta de sodio (26) y del volumen extracelular hace innecesario el empleo de antihipertensivos (27). Se sabe también que el control adecuado del volumen extracelular y por lo tanto de la hipertensión arterial previene la pérdida de la función renal residual y disminuye la morbilidad y mortalidad cardiovascular (28-30).



### Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular

Las características de la terapia sustitutiva de la función renal y las condiciones del paciente pueden ser un obstáculo para el control del líquido. Una limitante es el empleo de glucosa como agente osmótico en las soluciones de diálisis. Para que la ultra filtración sea efectiva, se requieren soluciones hipertónicas de glucosa que pueden producir hiperglucemia, hiperinsulinemia y obesidad.

Por otra parte, la inflamación se ha reconocido como uno de los estímulos para el desarrollo de aterosclerosis y un factor de riesgo de muerte cardiovascular más importante que los marcadores tradicionalmente conocidos (21-25,34). La presencia de líquido de diálisis y la presión intraperitoneal que ejerce, pueden ser fuente de inflamación. La expansión extracelular y la inflamación están a su vez íntimamente vinculadas. La hipervolemia se ha descrito como fuente de inflamación (35) y esta última se ha asociado con una mayor permeabilidad peritoneal e incapacidad para lograr una ultra filtración útil por pérdidas del gradiente osmótico (36).

Por lo anterior, en relación a la progresión del daño renal, y mortalidad cardiovascular, el proceso inflamatorio es de la mayor importancia. De los reguladores de este proceso la IL-6 es un elemento clave. Esta molécula participa en la fase aguda de inflamación, junto con la IL-1, la proteína C reactiva (PCR), el TNF- $\alpha$  y el TGF- $\beta$  son los que más se relacionan con la regulación de la fibrosis en la enfermedad renal (4). En modelos animales con mutaciones “knockout” la IL-6 en la respuesta de fase aguda está ausente (37), lo que no ocurre con mutaciones similares en IL-1 o TNF- $\alpha$  (38,39). Por otra parte IL-6 está sobreexpresada en IRC (40). La IL-6 tiene influencia en la función de células endoteliales, en el proceso de coagulación y en la sensibilidad a la insulina, todos relacionados con aterogénesis.

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

Experimentalmente, la IL-6 exacerba la aterosclerosis en ratones (41) y se le ha encontrado en lesiones ateromatosas antiguas y en lesiones arteriales con activación de complemento (42,43). Estudios epidemiológicos han demostrado la asociación entre la concentración plasmática de IL-6 y lesiones aterosclerosas en carótidas y con isquemia e infarto del miocardio en pacientes no renales (44,45). Dentro de la fibrosis que acompaña a varias enfermedades renales se relaciona el incremento de la expresión de TGF- $\beta$ 1 y el factor activador de plasminógeno 1 (PAF-1) (46). El TGF- $\beta$ 1 estimula la síntesis de los componentes de la matriz extracelular y bloquea su degradación mediante la disminución de la síntesis de proteasas, que degradan la matriz y la estimulación de la actividad de las proteasas inhibitorias, como el PAF-1. También la angiotensina II (All) induce la hipertrofia celular relacionada con TGF- $\beta$ 1, aunque no se conoce la contribución real de éste en la fibrogénesis, pero si se conoce su efecto quimioatractivo para macrófagos y fibroblastos que promueven la síntesis e inhiben la degradación de colágeno (47). El TNF $\alpha$  es regulado por la IL-1 y la IL-6 y colabora en el proceso inflamatorio al estimular la expresión de proteínas de adhesión, como el ICAM-1 y el VCAM-1 (48). Por otra parte los niveles de proteína C reactiva (PCR) puede ser factor de riesgo predictivo independiente para la ECV (42).

La IL-6 se produce en los monocitos, linfocitos, fibroblastos, células endoteliales y mesangiales (49). Se reportan concentraciones séricas y en orina de IL-6 elevadas en pacientes con nefropatía diabética (50). Lo anterior parece tener al menos en parte un componente genético ya que Investigaciones recientes han encontrado polimorfismos genéticos que demuestran una asociación con el desarrollo y

### Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular

progresión de la nefropatía diabética. Entre ellos se encuentra el polimorfismo de la región del promotor de la IL-6 (-174 G/C) que puede ser un factor que module la fase aguda de inflamación. La frecuencia del alelo C es de 0.4 con 16% de homocigotos que pueden estar protegidos de ECV porque tienen aplanada la respuesta de fase aguda de inflamación. Además, estudios clínicos recientes muestran la importancia de este polimorfismo en la presencia de lesiones aterosclerosas carotídeas en pacientes no renales (51,52). Por otro lado, otro polimorfismo de la IL-6 el -634 C/G también de la IL-6 puede ser un factor de susceptibilidad para la progresión de la nefropatía diabética (53).

La adiponectina es una proteína de 30 kDa producida por el adipocito con efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos y juega un papel protector en la lesión vascular y en la respuesta inflamatoria endotelial (54), suprime la adhesión de monocitos a células de aorta estimulada por  $TNF\alpha$ , así como la expresión de la molécula 1 de adhesión de células vasculares (VCAM-1), la selectina E, y la molécula de adhesión intercelular-1 (55). Pacientes con IRC tienen una disminución en las concentraciones de adiponectina comparados con aquellos sin daño renal y con obesidad (56-57) lo que puede traducirse como un factor de riesgo. Además, se han encontrado polimorfismos genéticos que se asocian a niveles bajos de adiponectina como es el polimorfismo -276 G/T en el intrón 2 que afecta la concentración plasmática de adiponectina (58) y que igualmente podría considerarse como un factor de riesgo.

### **VIII. JUSTIFICACION**

La IRC es una de las enfermedades que generan altos costos económicos y sociales para cualquier sociedad, incluyendo las más desarrolladas (59-61). En México, la prevalencia de IRC es tan elevada como la de Estados Unidos o Japón, que son las más altas del mundo (62), aunque sólo se atiende a uno de cada cinco pacientes que lo requieren (63). Estudios en población mexicana residente en los Estados Unidos han mostrado que este grupo étnico tiene mayor incidencia y prevalencia de IRC (64), lo cual sugiere que existen factores genéticos involucrados.

La prevalencia elevada de IRC en el país, los costos que genera, la modalidad de tratamiento predominante y la posible participación de factores genéticos, hacen necesario conocer los elementos fisiopatológicos relacionados con la morbilidad y mortalidad, particularmente de origen cardiovascular en los pacientes con IRC.

## IX. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La IRC es la principal complicación de las enfermedades crónicas degenerativas en la que sobresale la DM-2 y la hipertensión arterial. Una vez que la función renal cae es necesario el tratamiento sustitutivo. La diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) al menos en México es una de las terapéuticas sustitutivas más utilizadas. Para adecuar la prescripción de la diálisis las medidas más utilizadas son el Kt/V renal o peritoneal, o la depuración de creatinina. Las guías K/DOQI las cuales se toman como base para la adecuación de la diálisis parten del supuesto que las depuraciones peritoneales de urea y creatinina son equivalentes a las depuraciones renales. En realidad la función renal es mucho más compleja por lo que el supuesto anterior carece de base racional debido a que el riñón no sólo depura urea y creatinina. Además no existe evidencia clínica de que un mayor volumen de líquido de diálisis sea igual a mayor supervivencia o que represente ventajas clínicas. La mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) es alta y es atribuida principalmente a mortalidad cardiovascular. Por lo anterior se hace necesaria la identificación de otros factores involucrados que participen de manera directa o indirecta en la alta mortalidad cardiovascular observada en pacientes con pérdida de la función renal.

Por ello la pregunta a contestar es:

¿Que papel desempeñan algunos marcadores de inflamación, nutricionales, y genéticos en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica?

## **X. HIPÓTESIS**

La interacción entre la susceptibilidad genética y estímulos externos que generan inflamación y desnutrición en los pacientes con insuficiencia renal crónica, se asocian al desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica.

**XI. OBJETIVO**

- Analizar si la presencia de factores genéticos relacionados con la inflamación y la desnutrición se asocian al desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica.
  
- Analizar si la inflamación y la desnutrición se relacionan con la pérdida de la reserva funcional renal en pacientes con insuficiencia renal crónica.

## XII. MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del Estudio

Se realizó un estudio epidemiológico de corte transversal, de casos y controles.

### Población de estudio

Se estudiaron a 76 pacientes, ambos sexos, mayores de 20 años, portadores de DM-2 y/o hipertensión arterial, que acudían a la consulta externa de la Unidad de Medicina Familiar No. 75, Unidad de Medicina Familiar No. 80, y/o servicio de Nefrología, Endocrinología o Medicina Interna del Hospital General Regional No. 1, (HGR 1), todos ellos pertenecientes al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). De ellos, 22 tuvieron diagnóstico IRC en etapa V, sometidos a protocolo de tratamiento de DPCA como tratamiento sustitutivo de la función renal; 31 pacientes con IRC en etapa IV (prediálisis) (casos) y 23 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y/o HTA sin evidencia clínica ni bioquímica de daño renal (controles). del HGR No. 1 del IMSS de la ciudad de Morelia Michoacán, quienes participaron bajo los siguientes criterios: pacientes de ambos sexos, con edad mayor de 20 años, con diagnósticos de DM-2 y/o e HTA según los lineamientos de la Asociación Americana de Diabetes (65) y del JNC- VII (66) respectivamente.

A cada uno de los pacientes se les elaboró una hoja de registro en la que se incluyó su identificación, antecedentes heredo-familiares, personales patológicos y no patológicos, exploración física, tratamientos utilizados, reporte de resultados de las pruebas físicas y bioquímicas así como las de genotipificación (anexo 1).



## Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular

La distribución de los pacientes se realizó en 3 grupos: en el primero se incluyeron pacientes incidentes en diálisis peritoneal continua ambulatoria. El segundo grupo se constituyó por pacientes con una tasa de filtración glomerular de menos de 20 mL/min. Para el grupo control fueron pacientes con DM-2 e HTA pero sin daño renal.

Todos los participantes dieron su autorización por escrito después de que se les informara ampliamente sobre los objetivos del estudio (anexo 2).

El protocolo se presentó y se autorizó por el Comité Local de Investigación del HGR N° 1 del IMSS con número de registro 2004.296.0035 y ante el Comité de Evaluación de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

### Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó con base a la ecuación de una proporción (tamaño de muestra para cada grupo), tomando un valor de  $p=0.5$  con un margen de tolerancia de 30% (D) y un poder estadístico del 80%  $[(Z_{1-\alpha/2})^2]$

Se estima que el 80% de pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria tienen riesgo cardiovascular elevado.

## Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular

$$N = \frac{[(Z_{1-\alpha/2})^2] [P (1-P)]}{D^2}$$

Donde:

$$(Z_{1-\alpha/2})^2 = \text{Poder estadístico del 80\%} = 1.96$$

P = proporción de pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria que tienen riesgo cardiovascular alto (.8).

D = Margen de tolerancia (.3).

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.8 * 1-0.8)}{(0.3)^2}$$

$$N = \frac{3.8416 (0.6)}{0.09}$$

$$N = \frac{2.30496}{0.09}$$

**N = 25.61 pacientes por grupo.**

**Variables estudiadas**

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

Edad en años

Género (masculino, femenino)

**VARIABLES CLÍNICAS**

- Peso (kg) y talla (m), medidos en una báscula con estadímetro marca Torino; se calculó el índice de masa corporal (IMC) por el índice de Quetelet (peso / (talla)<sup>2</sup>).
- % de masa grasa, % de masa magra y agua en kilos, fueron obtenidos por bioimpedancia eléctrica (Body Composition Analyzer TBF-215; TANITA).
- La presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) medida en milímetros de mercurio (mmHg), la cual fue tomada con un esfigmomanómetro de mercurio (Mercurial Sphygmomanometer American Diagnostic Corporation, USA) previamente calibrado, con el paciente sentado en previo reposo de 5 minutos y por lo menos 30 minutos sin haber ingerido bebidas con cafeína o haber fumado cigarrillo.
- La masa del ventrículo izquierdo se midió con un ecocardiógrafo (SSA-380A) con un transductor de 3.0 MHz acorde a las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y se estimó por la formula de Devereux y Reichek. (67.68)

**VARIABLES BIOQUÍMICAS**

- La Biometría hemática completa se cuantificó en un Analizador Hematológico Sysmex XE-2100 (Sysmex Corp, Kobe, Japan).

### Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular

- Glucosa, creatinina (sérica y en orina), urea, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, c-HDL, c-LDL, albúmina y PCR séricos se determinaron por un sistema automatizado de Química Clínica con tecnología de Química Seca (equipo Vitros 950, Chemistry System. Johnson & Johnson, CA, USA).

### VARIABLES DE INFLAMACIÓN

- La IL-6 humana y TNF- $\alpha$  humano se cuantificaron por un método inmunométrico que se basa en la técnica de doble anticuerpo “sándwich”, (ELISA), con estuches comerciales (Cayman Chemicals, Ann Arbor MI; USA), (IL6: N° Cat. 583361; TNF- $\alpha$ : N° Cat. 589201). La adiponectina humana se cuantificó por ELISA con estuche comercial (Phoenix Pharmaceuticals, INC. Belmont CA, USA) (N° Cat EK-ADI-01).
- La PCR de alta sensibilidad se cuantificó por un sistema automatizado de Química Clínica con tecnología de Química Seca (equipo Vitros 950, Chemistry System. Johnson & Johnson, CA, USA).

Las lecturas de la IL-6, TNF- $\alpha$  y adiponectina se realizaron en un lector de Microelisa semiautomático (Organon Teknika Stipreader Microelisa System), en el Laboratorio de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del HGR No 1 del IMSS de Morelia, Michoacán.

### VARIABLES GENOTÍPICAS

- Polimorfismo de la IL-6 634 C/G

-Polimorfismo de la adiponectina 45 G/T y 276 G/T.(69,70)

### **Procedimiento**

A cada paciente se le dio cita 2 veces. En la primera cita se le realizó la historia clínica completa, la bioimpedancia eléctrica y se obtuvo muestra de sangre venosa. En la segunda visita se le realizó el ecocardiograma de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (Anexo 3). Para la colecta de muestra se le indicó al paciente que asistiera con al menos 8 horas de ayuno. La muestra de sangre venosa periférica (7 mL) se realizó en tubo Vacutainer® con tapón rojo y 4 mL servidos en tubo Vacutainer® con EDTA (tapón morado), utilizando en todos los procedimientos material estéril y desechable. El tubo Vacutainer® con tapón rojo se centrifugó, se separó el suero, se sirvieron alícuotas para las determinaciones bioquímicas que se realizaron inmediatamente después de obtener el suero. El resto de las alícuotas se almacenaron a -20°C hasta la cuantificación de la IL-6, TNF- $\alpha$  y adiponectina.

La sangre del tubo con EDTA de tapón morado se conservó en temperatura entre 4 y 8°C hasta la extracción del ADN de los leucocitos para la genotipificación de los polimorfismos de la IL-6 y la adiponectina mediante la reacción en cadena de la polimerasa.

La genotipificación de los polimorfismos de la IL-6 y la adiponectina se realizó en el Laboratorio de Biología Molecular del Centro Multidisciplinario de Estudios en Biotecnología (CMEB) de la UMSNH.

### **Extracción del ADN genómico**

El ADN se extrajo de los leucocitos de sangre periférica utilizando la técnica de la lizozima. A continuación se describen los pasos del protocolo para la extracción del ADN, a temperaturas de 37°C: en un tubo Eppendorff se colocaron 200µL de sangre total homogeneizada, adicionando 200 µL de SDS al 1.6% y se mezcló por inmersión, agregando 80 µl de lizozima (20 mg/mL); se dejó reposar por 20 minutos a 37°C. Posteriormente se agregaron 290 µL de acetato de amonio 7.5 M, mezclándolos e incubándose por 5 minutos a 37°C. Se agregó 770 µL de fenol se mezcló y agitó durante 1 minuto. A continuación se centrifugó por 10 minutos a 10000 revoluciones por minuto (rpm), recuperando el sobrenadante en un tubo Eppendorff nuevo y se agregó 850 µL de alcohol etílico absoluto, nuevamente se mezcló por inmersión y se dejó en reposo por 5 minutos en hielo, para continuar centrifugando por 10 minutos a 10000 rpm. Se decantó el sobrenadante y se procedió a lavar la pastilla, adicionando 250 µL de alcohol etílico al 70% mezclándolos suavemente, se drenó el exceso del alcohol y se dejó secar la pastilla en el concentrador, para finalmente resuspender la pastilla en 50 µL de solución para conservar el ADN.

## Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular

Para la revisión de la integridad del ADN, se realizó por electroforesis en un gel de agarosa al 0.6% teñido con bromuro de etidio, visualizado por luz ultravioleta.

### Reacción en cadena de la polimerasa

Para la genotipificación por medio de la reacción en cadena de la polimerasa se utilizó ADN genómico y la secuencia de los oligonucleótidos para los polimorfismos de la IL-6 y la adiponectina, utilizados previamente por otros investigadores (71). Se prepararon a la dilución deseada (10 pmol/ $\mu$ L) y se almacenaron a -20 °C hasta su utilización.

El volumen final usado para la reacción en cadena de la polimerasa fue de 20  $\mu$ L, la que estuvo compuesta por 100 ng de ADN genómico, se utilizó 1  $\mu$ L de cada oligonucleótido, cloruro de magnesio 1.5 mM, 2  $\mu$ L de buffer 10X y de dNTP's (2.5 mM) y finalmente se agregó 1 U de *Taq* polimerasa y agua destilada desionizada para alcanzar el volumen deseado.

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

Oligonucleótidos utilizados para la reacción en cadena de la polimerasa:

Interleucina-6	Directo	5' - GAGACGGCCTTGAAGTAACTG -3'
	Reverso	5' - AACCAAAGATGTTCTGAACTGA -3'
Adiponectina		
Polimorfismo 45	Directo	5' - TCCTTTGTAGGTCCCAACT -3'
	Reverso	5' - GCAGCAAAGCCAAAGTCTTG -3'
Polimorfismo 276	Directo	5' - AACTGATATAAACGCCATGAA -3'
	Reverso	5' - GCAGCAAAGCCAAAGTCTTG -3'



### Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular

La amplificación se realizó en el termociclador (GeneAmp® PCR System 2700 Applied Biosystems).

Condiciones para los ensayos de la PCR:

	Interleucina-6	Adiponectina	
		45	276
Ciclos	30	40	40
Desnaturalización			
Temperatura / Tiempo	94°- 1´	95°- 30´	95°- 30´
Alineación			
Temperatura / Tiempo	50°- 30´	56°- 30´	56°- 30´
Extensión			
Temperatura / Tiempo	72° - 1.30´	72° - 1´	72° - 1´
Extensión final			
Temperatura / Tiempo	72° - 7´	72° - 7´	72° - 7´
Producto esperado			
Pares de bases (pb)	180	503	168

Para la realización de la restricción enzimática se colocó en un tubo Eppendorff nuevo 10 µL del producto obtenido de la reacción en cadena de la polimerasa, se añadió 2 µL de buffer, 10 U de la enzima de restricción correspondiente para cada polimorfismo y 7.5 µL de agua desionizada estéril para alcanzar una reacción final de 20 µL, incubándose por una hora a temperatura de 37°C.

## Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular

Enzimas de restricción:

	Enzima	Genotipificación
		G/G 180 pb
Interleucina-6	<i>BsrBI</i>	C/C 120/60 pb
	(New England BioLabs Inc)	C/G 180/120/60 pb
	Adiponectina	G/G 503 pb
Polimorfismo 45	<i>BspHI</i>	T/T 375/128 pb
	(New England BioLabs Inc)	G/T 503/375 pb
		T/T 168 pb
Polimorfismo 276	<i>BglI</i>	G/G 147/21 pb
	(New England BioLabs Inc)	T/G 168/147 pb

Una vez terminada la incubación se realizó una electroforesis para la revisión de los polimorfismos en un gel de agarosa al 3% teñido con bromuro de etidio, los genotipos son nombrados de acuerdo a la presencia o ausencia de sitios de restricción de la enzima. Las imágenes fueron tomadas con un analizador de imagen Eagle Eye II (Stratagene).

### **Análisis estadístico**

Las variables nominales se reportan en frecuencias y porcentajes, mientras que las variables continuas en medias  $\pm$  desviación estándar (DE). Las diferencias de las variables categóricas fueron analizadas por la prueba de chi-cuadrada o prueba Exacta de Fisher cuando fue necesario. Las diferencias en las variables continuas fueron analizadas por Análisis de Varianza (ANOVA) seguido por la prueba de Tukey como Pos-Hoc. El análisis de regresión logística múltiple fue usado para probar los efectos del polimorfismo del gene de la IL-6 y de la adiponectina con el desarrollo de daño renal controlado por los efectos confusores de la edad, sexo, IMC y la presión arterial. La razón de momios (OR) con el intervalo de confianza del 95 % (IC 95%) comparando las frecuencias alélicas de los grupos de estudio fue calculado. La correlación de las variables se realizó con el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró de significancia estadística a un valor de  $p < 0.05$ . Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS Ver. 10.0 para Windows, Chicago, Illinois, USA.

## XIII. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 76 pacientes con diagnóstico de DM-2 de los cuales 31 estuvieron en pre diálisis, 22 en diálisis y 23 fueron controles. La tabla I, muestra las variables clínicas y bioquímicas de la población estudiada.

**Tabla I.** Variables clínicas y bioquímicas de la población estudiada.

Variable	Prediálisis(n=31)	Diálisis(n=22)	Control (n=23)
Edad (años)	61 ± 8	57 ± 7	59 ± 8
Sexo (H/M)	12/19	8/14	6/17
Peso (kg)**	62 ± 12	62 ± 8	72 ± 10
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	25.4 ± 4.8	25.6 ± 4.2	29.1 ± 5.2
PAS (mm/Hg)	141 ± 18	131 ± 21	128 ± 16
PAD (mm/Hg)	84 ± 23	79 ± 11	80 ± 7
Glucosa (mg/dL)	148.4 ± 62.1	149.7 ± 94.8	189.9 ± 75.1
Urea (mg/dL)***	111.9 ± 46.6	132.5 ± 69.4	36.2 ± 16.0
Creatinina (mg/dl)***	3.5 ± 1.9	8.4 ± 4.4	0.77 ± 0.18
DCr (ml/dL) 1.73 m <sup>2</sup> ***	19.0 ± 7.2	11.1 ± 6.6	103.3 ± 7.0
Acido Urico (mg/dL)**	9.1 ± 5.9	8.0 ± 3.5	5.1 ± 1.2
Colesterol total (mg/dL)	191.8 ± 48.8	222.3 ± 67.4	205.9 ± 43.4
Triglicéridos (mg/dL)	194.4 ± 85.6	250.7 ± 110.3	223.8 ± 115.3
c-HDL (mg/dL)	51.7 ± 14.8	40.6 ± 25.3	47.7 ± 19.1
c-LDL (mg/dL)	101.3 ± 48.7	122.5 ± 38.4	116.4 ± 45.1
Dx DM 2(años)	18 ± 7	18 ± 5	15 ± 5
MVI (g)***	136.0 ± 30.1	134.4 ± 36.0	88.8 ± 13.8

IMC: Índice de masa corporal; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; DCr: Depuración de creatinina en orina de 24 horas; c-HDL: lipoproteínas de alta densidad; c-LDL lipoproteínas de baja densidad; Dx DM 2: Años de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2; MVI: Masa ventricular izquierda.

Prueba de ANOVA. Prueba de Tukey como Post Hoc.

\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.0001$

### Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular

La población fue homogénea en la edad, el sexo, el tiempo de evolución de la DM-2, la presión arterial, la glucosa y los lípidos séricos entre los grupos de estudio (p=NS).

La tabla II muestran las variables nutricionales y de inflamación de la población estudiada. Los marcadores de desnutrición (masa grasa, hemoglobina, hematocrito, linfocitos y albúmina) fueron diferentes en los pacientes con IRC en pre diálisis y en DPCA (p< 0.0001); los marcadores de inflamación (IL-6, TNF- $\alpha$ , y proteína C reactiva de alta sensibilidad [PCRhs]) fueron diferentes en los pacientes con daño renal en comparación al grupo control.

**Tabla II.** Variables nutricionales y de inflamación de la población estudiada.

Variable	Prediálisis(n=31)	Diálisis(n=22)	Control (n=23)
Masa grasa (kg) <sup>***</sup>	16.2 $\pm$ 7.8	14.3 $\pm$ 7.8	25.9 $\pm$ 9.2
Masa magra (kg)	46.3 $\pm$ 8.6	48.2 $\pm$ 7.6	46.2 $\pm$ 7.2
Agua total (kg)	33.9 $\pm$ 6.2	35.3 $\pm$ 5.6	33.8 $\pm$ 5.3
Agua intracelular (kg)	17.4 $\pm$ 4.6	18.0 $\pm$ 3.5	16.7 $\pm$ 3.2
Agua extracelular (kg)	17.0 $\pm$ 2.5	17.8 $\pm$ 2.2	17.1 $\pm$ 2.1
Hemoglobina (g/dL) <sup>***</sup>	11.7 $\pm$ 2.1	10.2 $\pm$ 1.1	14.4 $\pm$ 1.3
Hematocrito (%) <sup>***</sup>	35.5 $\pm$ 6.1	29.7 $\pm$ 6.3	43.3 $\pm$ 3.6
Linfocitos (células)*	2044 $\pm$ 751	1899 $\pm$ 835	2568 $\pm$ 632
Albúmina (g/dL) <sup>**</sup>	3.9 $\pm$ 0.7	3.5 $\pm$ 0.7	4.3 $\pm$ 0.4
IL-6 (ng/mL)*	9.8 $\pm$ 10.5	9.7 $\pm$ 6.6	3.2 $\pm$ 3.8
TNF- $\alpha$ (ng/dL)*	12.3 $\pm$ 11.6	9.4 $\pm$ 5.9	5.6 $\pm$ 2.9
Adiponectina (ng/mL)	6.1 $\pm$ 1.4	6.2 $\pm$ 1.8	6.4 $\pm$ 1.5
PCRhs <sup>**</sup>	9.96 $\pm$ 7.86	10.10 $\pm$ 8.13	2.85 $\pm$ 2.21

IL-6: Interleucina 6; TNF- $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral alfa; PCRhs: Proteína C Reactiva de alta sensibilidad.

Prueba de ANOVA. Prueba de Tukey como Post Hoc.

\* p<0.05; \*\* p<0.01; \*\*\* p<0.0001

### Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular

La tabla III muestra las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo IL-6 634 C/G, adiponectina 45 G/T y adiponectina 276 G/T de la población estudiada. Solo se encontraron diferencias significativas en el grupo de pacientes con daño renal en prediálisis y en diálisis en comparación al grupo control ( $p < 0.05$ ).

**Tabla III.** Frecuencias genotípicas y alélicas de la población estudiada

	Prediálisis n=31	Diálisis n=22	Control n=23
IL-6-634 C/G			
C/C	8 (25.8)	4 (18.2)	9 (39.1)
G/G	2 (6.4)	1 (4.5)	4 (17.4)
C/G	21 (67.8)*	17 (77.3)*	10 (43.5)
Frecuencia alélica			
C	37 (59.7)	25 (56.8)	28 (60.9)
G	25 (40.3)	19 (43.2)	18 (39.1)
Adiponectina 45 G/T			
G/G	5 (16.1)	4 (18.2)	0 (---)
T/T	14 (45.2)	11 (50.0)	9 (39.1)
G/T	12 (38.7)	7 (31.8)	14 (60.9)
Frecuencia alélica			
G	22 (35.5)	15 (34.1)	14 (30.4)
T	40 (64.5)	29 (65.9)	32 (69.6)
Adiponectina 276 G/T			
G/G	20 (64.5)	12 (54.5)	11 (47.5)
T/T	6 (19.4)	2 (9.1)	7 (30.4)
G/T	5 (16.1)	8 (36.4)	5 (21.7)
Frecuencia alélica			
G	45 (72.6)	32 (72.7)	27 (58.7)
T	17 (27.4)	12 (27.3)	19 (41.3)

\* $p < 0.05$ , en comparación con el grupo control. Prueba de ANOVA. Prueba de Tukey como Post Hoc. Entre paréntesis se muestran los porcentajes correspondientes.

La tabla IV muestra las Odds Ratio ajustadas por edad, sexo, IMC y presión arterial con el intervalo de confianza del 95%. Únicamente el polimorfismo C/G del gene que codifica para la IL-6 se asoció con un incremento en la susceptibilidad de un deterioro en la función renal en los pacientes con IRC en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal (OR=1.77; IC95% 1.05-2.98).

La figura 1 ilustra las imágenes representativas de los polimorfismos identificados en los sujetos de estudio: 1A) representa el ADN genómico; 1B) representa al polimorfismo del gene que codifica para la IL-6, mientras que 1C y 1D) representan los polimorfismos del gene que codifica para la adiponectina.

La tabla V muestra las diversas correlaciones de las variables estudiadas. En ella se observa una correlación directa entre la masa del ventrículo izquierdo con la urea, IL-6 y TNF- $\alpha$  así como una correlación inversa con la DCr, Hb, Ht, linfocitos, albúmina y porcentaje de masa grasa. Igualmente, se observa una correlación directa entre la DCr con el Hb, Ht, linfocitos, albúmina y porcentaje de masa grasa y una correlación inversa con la IL-6, y el TNF- $\alpha$ .

## Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular

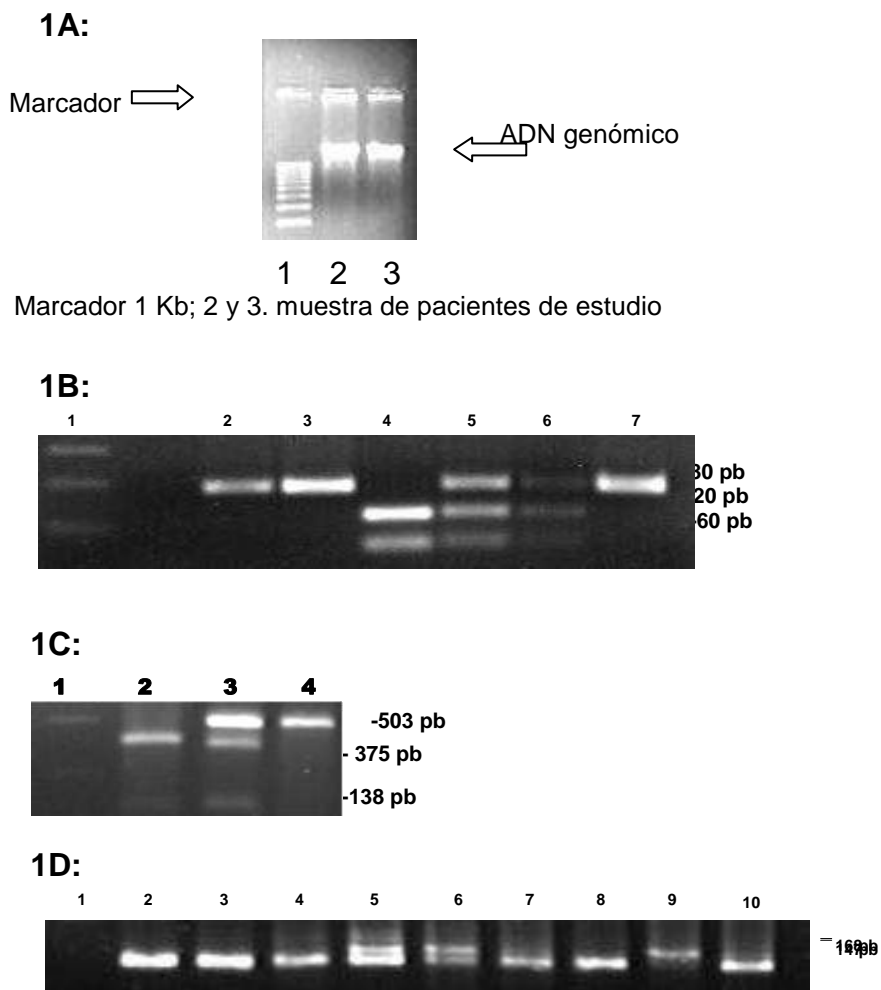
**Tabla IV.** Asociación de daño renal y polimorfismos ajustados por edad, sexo, IMC y presión arterial.

Genotipo	OR ajustada	Intervalo de confianza del 95%	
		Límite inferior	Límite superior
<b>Pacientes en pre diálisis</b>			
IL-6-634 C/G			
C/G	1.55	0.91	2.63
C/C+G/G	0.51	0.30	1.06
Adiponectina 45 G/T			
G/T	0.63	0.36	1.10
C/C+T/T	1.56	0.86	2.80
Adiponectina 276 G/T			
G/T	0.74	0.24	2.26
C/C+T/T	1.07	0.82	1.39
<b>Pacientes en diálisis</b>			
IL-6-634 C/G			
C/G *	1.77	1.05	2.98
C/C+G/G	0.40	0.17	0.94
Adiponectina 45 G/T			
G/T	0.52	0.26	1.04
C/C+T/T	1.74	0.97	3.12
Adiponectina 276 G/T			
G/T	1.67	0.64	4.33
C/C+T/T	0.81	0.55	1.19

\* $p < 0.05$ . Prueba de ANOVA. Prueba de Tukey como Post Hoc.



## Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular



**Figura 1.** Imágenes representativas de: **1A.** Fotografía del gel donde se demuestra la integridad del ADN geonómico aislado de dos pacientes del grupo de estudio. **1B.** Figuras que ilustran el polimorfismo del gene de la interleucina-6. La presencia de un banda de 180 pb indica homocigoto G/G y la presencia de una banda de 120 pb indica C/C, mientras que los individuos que muestran las bandas de 180, 120 y 60 pb son los heterocigotos C/G. **1C.** Figura que representa el polimorfismo del gene de la adiponectina 45. La presencia de 503 pb indica la presencia del genotipo homocigoto G/G y los de 138 pb representan los T/T. Los heterocigotos muestran la presencia de las bandas de 203, 375 y 138 pb. **1D.** Ilustración del polimorfismo del gene de la adiponectina 276. La presencia de la amplificación de 168 pb indica el genotipo homocigoto T/T y los que muestran 147 pb son genotipos G/G, mientras los que amplifican las dos bandas son sujetos heterocigotos G/T.

## Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular

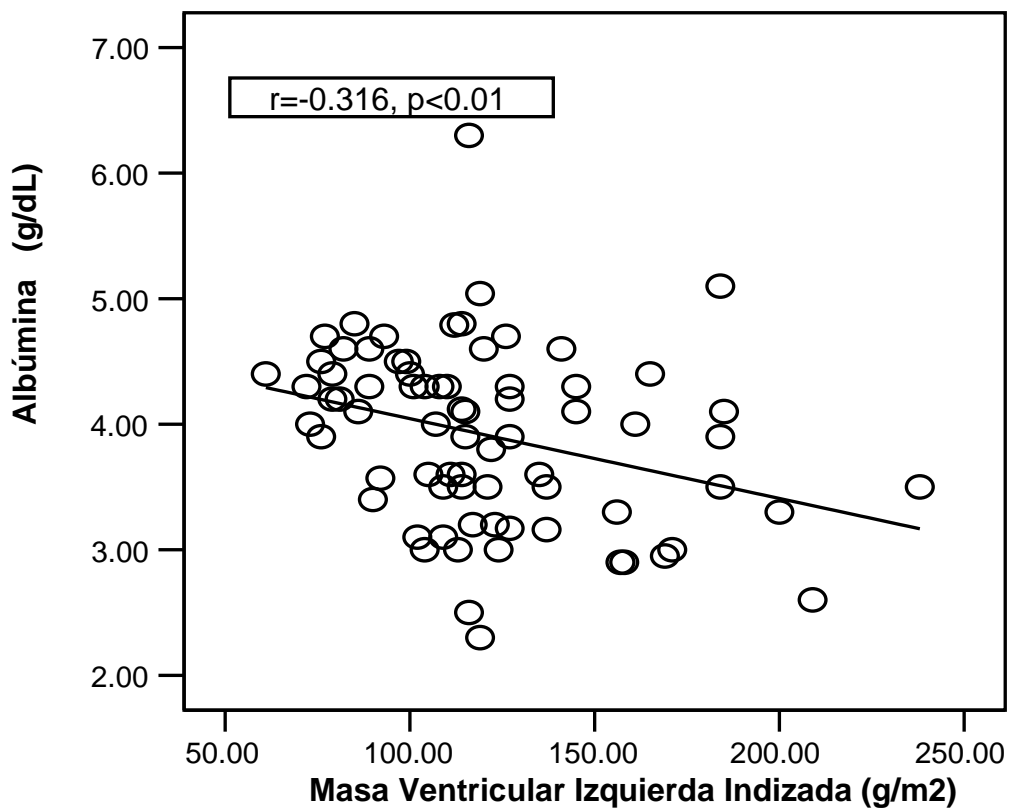
Tabla V. Matriz de correlación de Pearson de las variables estudiadas.

	MVI	Urea	DCr	Hb	Ht	Linfocitos	Albúmina	IL-6	TNF- $\alpha$	Adiponec_Tina
Urea	.369**									
DCr	-.584**	-.638**								
Hb	-.438**	-.705**	.683**							
Ht	-.435**	-.597**	.644**	.871**						
Linfocitos	-.277*	-.424**	.410**	.432**	.382**					
Albúmina	-.316**	-.477**	.436**	.548**	.602**	.467**				
IL-6	.472**	.210	-.347**	-.195	-.195	-.449**	-.174			
TNF- $\alpha$	.269*	.047	-.216	.024	-.020	-.007	-.030	.256*		
Adiponectina	-.013	-.172	.209	.143	.072	.297**	-.078	-.057	.044	
PCRhs	-.374**	.232*	.580**	-.059	-.038	-.217	.290*	-.238*	-.220	.288*

\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$

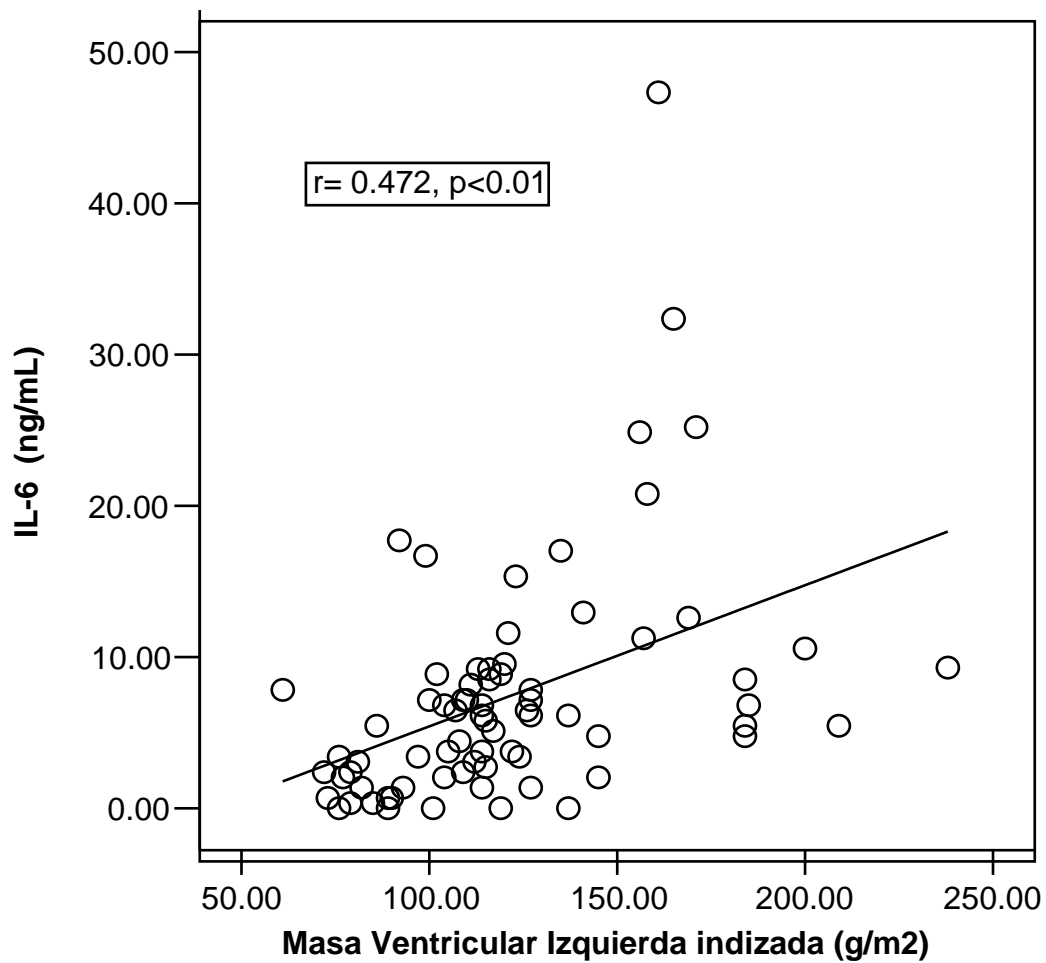
**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

Finalmente, de la figura 2 a la 6 nos muestran imágenes de las correlaciones entre la MVI y los niveles séricos de albúmina, IL-6, TNF- $\alpha$ , PCR alta sensibilidad y la DCr en orina de 24 horas.



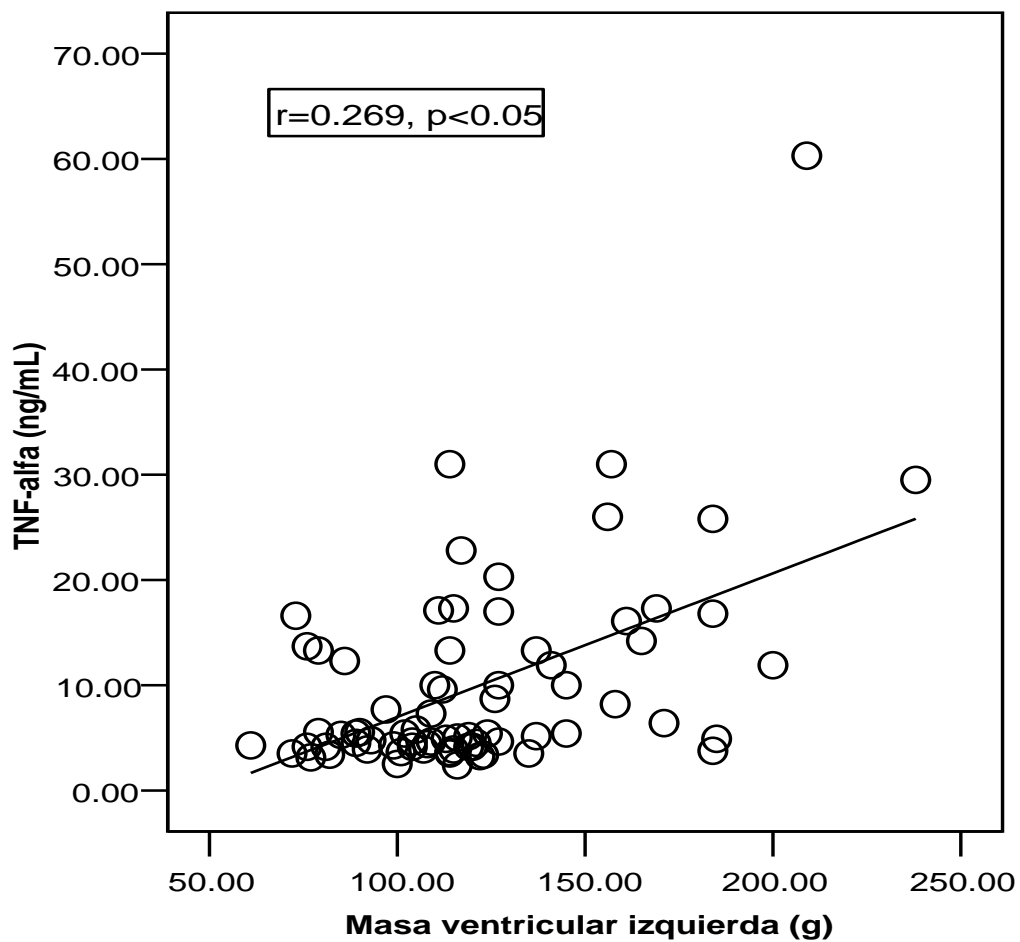
**Figura 2.** Correlación entre la Masa Ventricular Izquierda y albúmina, en pacientes con IRC.

## Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular



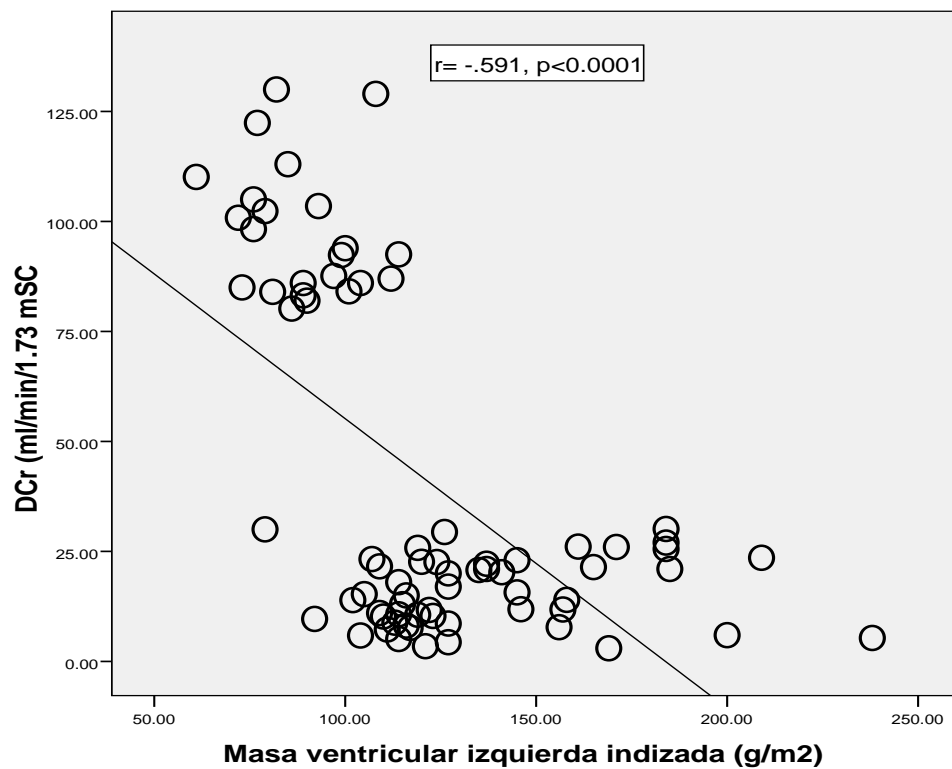
**Figura 3.** Correlación de la Masa Ventricular Izquierda con IL-6, en pacientes con IRC.

## Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular



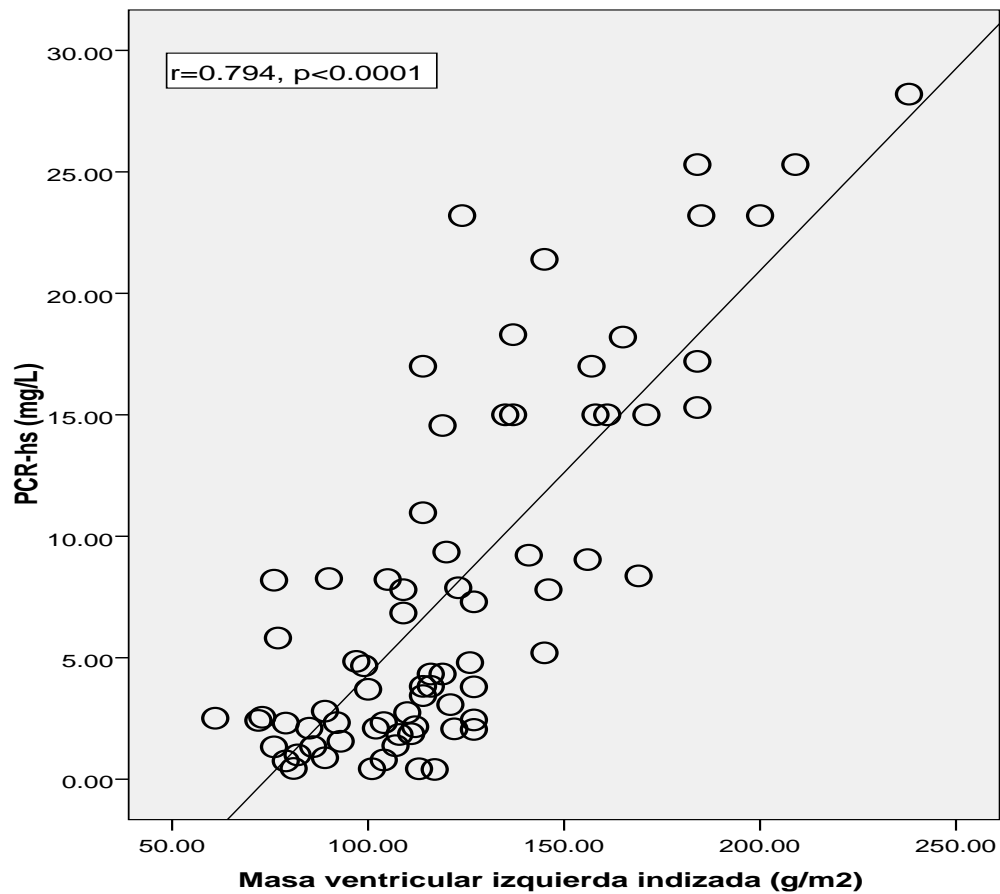
**Figura 4.** Correlación de la Masa Ventricular Izquierda con TNF- $\alpha$ , en pacientes con IRC.

## Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular



**Figura 5.** Correlación de la Masa Ventricular Izquierda con la depuración de creatinina de 24 h, en pacientes con IRC.

## Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular



**Figura 6.** Correlación de la Masa Ventricular Izquierda indizada con la PCRhs en pacientes con IRC.

#### XIV. DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio sugieren que la desnutrición, la inflamación, y algunos componentes genéticos se relacionan con el desarrollo y progresión de la nefropatía diabética y con el daño cardiovascular, expresada por los niveles séricos de hemoglobina (Hb), hematocrito (Ht), linfocitos, albúmina y porcentaje de grasa corporal como marcadores nutricionales, IL-6, TNF- $\alpha$  y PCRhs como marcadores de inflamación y el polimorfismo del gene de la IL-6, y adiponectina como marcadores genéticos.

Como ya se conoce, la desnutrición, definida como una ingesta proteico calórico insuficiente y caquexia, ocasionada por los defectos de asimilación o utilización de los alimentos en presencia de hipercatabolismo e inflamación sistémica (74), es común en pacientes con insuficiencia renal, debido a varios factores asociados como la anorexia relacionada con la retención de toxinas urémicas, por la terapia de reemplazo renal, inadecuación de diálisis, además de que *per se*, la terapia causa pérdida de nutrientes, los factores psicológicos, socioeconómicos y enfermedades agregadas. Los resultados encontrados en este trabajo no difieren de lo reportado en estudios previos (75,76) al encontrar niveles menores en las concentraciones de Hb, Ht y linfocitos en la biometría hemática, niveles menores en las concentraciones de albúmina sérica y un contenido menor en el porcentaje de grasa corporal en los pacientes con deterioro de la función renal en comparación a los controles. Los mecanismos por los cuales el paciente renal desarrolla anemia, puede ser secundaria a la disminución de la masa renal con una producción baja secundaria de eritropoyetina por la consecuente disminución de producción de



### Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular

eritrocitos. La hipoalbuminemia, y la anemia son considerados como marcadores de desnutrición y se asocian con un incremento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal con diálisis peritoneal (77). Por otro lado los niveles séricos bajos de albúmina es un fuerte predictor de mortalidad cardiovascular en pacientes con diálisis peritoneal (78, 79). Así, Koch et al, reportan que no solo el estado nutricional es predictor de enfermedad cardiovascular (80), Struijk et al (81) también muestra que la albúmina sérica refleja la presencia de enfermedad sistémica en el paciente con diálisis. La inflamación puede causar hipoalbuminemia por varios mecanismos. Uno es por una supresión en la síntesis de la albúmina provocando la transferencia de la albúmina del espacio vascular al espacio extravascular (82) y otra por una ingesta escasa de proteínas; de esa manera la inflamación causa una disminución secundaria en la concentración de albúmina sérica (83).

La patogénesis de la inflamación crónica sistémica en los pacientes con IRC se ha asociado con el hipercatabolismo y pérdida de peso, el incremento sérico de la IL-6, IL-1 y el TNF- $\alpha$ , sugiriendo lo anterior que *per se* la IRC es un factor contribuyente a la inflamación (84). La IL-6 es una citocina pleiotrópica involucrada en la regulación de la respuesta inmune, incluyendo la fase aguda de la inflamación y la hematopoyesis. También algunos estudios muestran que otro reactante de fase aguda de la inflamación como la PCR es asociado fuertemente con morbi-mortalidad cardiovascular (85,86). Hay estudios que refieren que la elevación en los niveles séricos de IL- 6 puede ser un marcador más confiable para morbilidad y mortalidad cardiovascular en esta población (87,88). En nuestro estudio, nosotros

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

documentamos niveles séricos elevados de la IL-6 y la PCRhs en los pacientes con IRC en pre diálisis y en DPCA como terapia sustitutiva de la función renal. Estudios previos han reportado elevaciones séricas de la PCRhs en los pacientes con insuficiencia renal con y sin terapia sustitutiva. (89). Los niveles séricos de PCRhs refleja la generación de citocinas pro-inflamatorias como la IL-6 y el TNF- $\alpha$ ; de igual manera, se han reportado aumentados en pacientes con insuficiencia renal (90,91). Concentraciones altas de estas citocinas pueden causar pérdida de músculo por estimulación del catabolismo de las proteínas vía ubiquitin-proteosoma, reduciendo de esa manera la síntesis de albúmina e inhibiendo el apetito (92). La inflamación ocasiona el bajo gasto energético que sugiere puede ser un factor contribuyente para la desnutrición en pacientes con insuficiencia renal.

Por otro lado el estrés oxidativo, el cual ocurre por excesiva producción de radicales libres o bajos niveles de antioxidantes, son co-factores importantes para el desarrollo de la disfunción endotelial y la aterogénesis (93). En recientes estudios la inflamación se ha asociado con incremento de estrés oxidativo y los productos de oxidación avanzada se asocian con la activación de monocitos en pacientes con insuficiencia renal (94). Por otro lado se especula que el incremento de estrés oxidativo contribuye a la alta prevalencia de ECV en pacientes desnutridos con insuficiencia renal. El plasma contiene gran variedad de bio-moléculas antioxidantes y la albúmina sérica puede actuar como el principal anti oxidante plasmático (95). Este es otro mecanismo por el cual el paciente renal tiene incrementado el estrés oxidativo por cursar frecuentemente con hipoalbuminemia. Además, los niveles séricos bajos de albúmina con desnutrición y/o inflamación

### Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular

puede incrementar la aterogénesis por elevación de estrés oxidativo que también acelera la afectación de la función endotelial (96).

La aterosclerosis es relacionada con la disfunción endotelial y la reducción de la bio-disponibilidad del óxido nítrico (97). Otros estudios sugieren que los niveles bajos de albúmina y disfunción endotelial pueden ser secundarios a otros factores tal como es la inflamación. Sin embargo el incremento de la PCR es asociada con disfunción endotelial en pacientes con diabetes (98). En conjunto, la disponibilidad de evidencias sugiere que la inflamación asociada a la disfunción endotelial puede acelerar la aterosclerosis.

La gran parte de la morbilidad y mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal crónica es de origen cardiovascular. Los factores de riesgo tradicionales y los no tradicionales, como la desnutrición, inflamación, anemia y sobrecargas de volumen, aterosclerosis e hipertrofia ventricular juntos son grandes predictores de muerte en estos pacientes. Los efectos de la desnutrición y la inflamación son factores importantes para el desarrollo de aterosclerosis e hipertrofia ventricular izquierda en los pacientes con IRC. La hipoxia crónica tisular en esta población conduce al aumento de gasto cardiaco para garantizar las demandas metabólicas del organismo. La hipertrofia ventricular izquierda es uno de los factores relacionados con la mortalidad (99,100) y la prevalencia de la enfermedad es aproximadamente del 70 % en estos pacientes y el riesgo de morir por esta causa es 20 veces superior que en la población general (101). La hipertrofia ventricular en los pacientes con IRC de nuestro estudio también fue significativa y se ha descrito que la prevalencia de la hipertrofia ventricular izquierda está relacionada al grado de insuficiencia renal (102). Nuestro estudio muestra resultados importantes ya que la

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

HVI fue muy evidente y se asoció de una manera directa con el deterioro de la función renal.

Otros factores de riesgo para ECV comunes en pacientes con daño renal son los genéticos. Los polimorfismos tienen influencia significativa en la respuesta inmune como la inflamación. Dentro de los polimorfismos estudiados en estos pacientes se encuentra los de la IL-6, que se asocia con niveles séricos elevados en pacientes con diálisis (103). El polimorfismo de la IL-6 174 G/C, se ha encontrado en enfermedades de la arteria coronarias en hombres con presión alta (104,105) y en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con diálisis (106). El polimorfismo de la IL-6 634 C/G se encuentra presente en pacientes con nefropatía diabética. Nosotros encontramos que los pacientes con deterioro de la función renal atribuido a la diabetes mellitus en pre diálisis y en DPCA, el polimorfismo 634 C/G de la IL-6 se asoció con la progresión de la nefropatía diabética y daño cardiovascular. Niveles bajos de la adiponectina se han relacionado con ECV (107). En nuestro estudio no encontramos ninguna asociación entre los niveles de adiponectina ni el polimorfismo del gene que codifica para esta adipocitocina. Nosotros no tenemos una explicación clara para estos resultados. Una posible explicación es que existan diferencias raciales. Otra explicación puede ser al porcentaje de grasa que estos pacientes tienen lo cual es poco probable ya que todos los pacientes tuvieron niveles séricos bajos de adiponectina independientemente de su contenido de grasa corporal. Esto sugiere que existen mecanismos endógenos adicionales de control de esta adipocitocina y que pueden estar relacionados de manera directa con la diabetes mellitus y/o con la resistencia a la insulina o con otras adipocitocinas (108, 109).

### Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular

La función renal que mantienen los pacientes con ERC una vez que son incluidos en el programa de diálisis se denomina FRR y tiene una gran importancia práctica. Su persistencia en todos los aspectos, depurativa, endocrina y control del medio interno, contribuye de manera decisiva en el manejo del paciente en diálisis (110). Además, existen datos que muestran como la FRR repercute en algunos de los factores pronósticos de estos pacientes como son la anemia y el estado nutricional (111). Los resultados de nuestro estudio de una manera indirecta sugieren que la inflamación y la desnutrición se asocian con el deterioro de la función renal al encontrar una relación directa entre estos marcadores y la caída de la tasa de filtración glomerular; sin embargo, por ser un estudio de corte transversal no podemos establecer una asociación causal. Este hecho tiene trascendencia debido a que en México cerca del 80% de los pacientes con IRCT se encuentran en programa de diálisis peritoneal en cualquiera de sus modalidades, hemodiálisis, diálisis peritoneal automatizada y DPCA. La FRR tiende a disminuir hasta desaparecer con el tiempo, siendo la pendiente de este descenso muy variable de unos pacientes a otros. Indiscutiblemente, la FRR va a influir en la necesidad de diálisis del paciente. Este hecho está bien establecido en diálisis peritoneal, en la que la prescripción del número y volumen de intercambios viene determinada por la capacidad del peritoneo para el transporte de solutos (112), la masa corporal del paciente y la persistencia de la FRR, resaltando la importancia de esta última a la hora de alcanzar el  $KT/V$  de urea deseado (113). En esta técnica, la pérdida de la FRR conlleva, con frecuencia, la necesidad de transferir al paciente a HD. La FRR al ser continua consigue no sólo una mayor eliminación de solutos que la hemodiálisis intermitente convencional, sino también y teniendo en cuenta las

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

características de filtración de la membrana glomerular, una eliminación más elevada de sustancias tóxicas de alto peso molecular (114).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Una limitación es no haber cuantificado otros marcadores de desnutrición como es la pre-albúmina y la transferrina que se conoce son marcadores de desnutrición (115). Otra limitación de este estudio es no haber cuantificado los niveles séricos de las enzimas pro y antioxidantes. Las mismas deberán ser motivo de análisis en otros estudios. Finalmente, con nuestro estudio solo podemos inferir pero no establecer causalidad, que la desnutrición y la inflamación se relacionan con la pérdida de la FRR. Sin embargo, diversos factores han sido implicados en la evolución de la FRR. Algunos de ellos relacionados al paciente y otros a la técnica de diálisis. En primer lugar, influye la patología renal de base. Existen evidencias que los pacientes que entran a diálisis por una patología glomerular crónica como es el caso de nuestros pacientes, pierden más rápidamente su función renal residual (116,117). La HTA es otro factor de riesgo que influye en la progresión de la insuficiencia renal y su control es fundamental en el retraso de dicha progresión (118). Relacionado a la técnica de diálisis, algunos estudios reportan que la diálisis peritoneal tiene una pérdida menor de la FRR que la hemodiálisis (119). Los cambios bruscos en la volemia que se producen en hemodiálisis y no en la DPCA podrían explicar este hecho. Una explicación para relacionar una asociación de la pérdida de la FRR en nuestros pacientes con la desnutrición y la inflamación es la siguiente. Por un lado se conoce que el líquido peritoneal y la desnutrición son potentes estímulos para la producción de citocinas inflamatorias lo que explicaría al menos en parte esta asociación en los pacientes en DPCA y en pre diálisis (119). También hay estudios que ponen de manifiesto la

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

existencia de sesgos metodológicos en algunos trabajos que comparan la persistencia de FRR en los pacientes en hemodiálisis vs diálisis peritoneal (120). Finalmente otro factor importante implicado en la pérdida de la FRR es el uso inadecuado de fármacos y otros agentes nefrotóxicos.

**XV. CONCLUSIONES**

En conclusión, nuestros resultados sugieren que la desnutrición, la inflamación y el polimorfismo del gene de la IL-6 se relacionan con el desarrollo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con insuficiencia renal crónica en pre diálisis y en diálisis peritoneal. Se necesita la planeación de estudios adicionales para valorar causalidad y relación con la uremia.



## XVI. SUGERENCIAS

Este estudio hace evidente que los factores de riesgo no tradicionales como la inflamación, la desnutrición y la genética se relacionan con la pérdida de la función renal en pacientes con alto riesgo.

Sin embargo, también hace evidente un componente clínico, epidemiológico y social que debemos tomar en consideración. Aunque no sea posible impedir la pérdida de la FRR estamos obligados, al menos, intentar retrasarla. Por ello, debemos actuar sobre todos aquellos factores que sean modificables desde dos puntos de vista distintos:

1. Los encaminados a evitar, o al menos retardar, la etapa clínica de las enfermedades crónicas que se relacionan con el daño renal como es la DM-2 y la HTA. Ambas patologías en sus etapas pre-clínicas tienen muchos factores de riesgo que son modificables y por lo tanto susceptibles de actuar sobre ellos. Una vez que estas patologías ya llegan a su etapa clínica es imperativo un control metabólico adecuado y un control de las cifras de presión arterial. En las etapas iniciales de la nefropatía es susceptible de regresión o al menos estabilización del daño renal.

2. Los otros, son los relacionados a preservar la FRR una vez ya establecido estadios avanzados de daño renal. Resulta curioso el hecho de que, con frecuencia, todos los esfuerzos que se realizan en el paciente con IRC con objeto de prevenir o retardar la progresión del daño renal, dejan de tener importancia una vez que éste ingresa en un programa de diálisis. Nada más erróneo. Debemos de concientizar al paciente de la importancia de controlar la ingesta, fundamentalmente

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

de líquidos y de sal. Un ajuste adecuado de peso seco, evitando las grandes ultrafiltraciones, proceso difícil pues paralelamente se debe controlar la hipertensión que es frecuente en esta población y que frecuentemente obliga a disminuir el volumen extracelular del enfermo para mantener su peso seco al realizar grandes ultrafiltraciones. Controlar el estado inflamatorio crónico de estos pacientes mediante tratamiento farmacológico o bien utilizando material biocompatible en hemodiálisis refiriéndonos con esto no solo al uso de una determinada membrana de diálisis, sino también al uso de un líquido de diálisis con el menor contenido posible de endotoxinas. Finalmente, debemos evitar la prescripción de fármacos nefrotóxicos y cuando sean necesarios ajustarlos a la función renal residual.

**XVII. PERSPECTIVAS**

Una perspectiva interesante es la evaluación de la expresión de genes relacionados con aterosclerosis y desarrollo de cardiopatía y la exploración de tratamientos farmacológicos que modifiquen su expresión. Deberá estudiarse igualmente los efectos clínicos y bioquímicos que se obtengan con la modificación de la desnutrición, inflamación y el estrés oxidativo sobre la morbimortalidad cardiovascular y la preservación de la FRR en esta población.

**XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.**

1. Ruggenti PM, Schiepati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001;357:1601-1608.
2. Caramori ML, Fioretto, Mauer .M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk. *Diabetes* 2000; 49:204-216.
3. Remuzzi G. Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropaties. *The New England Journal of Medicine*. 1998;12:1448-1455.
4. Rodríguez OA, Leyva JR, Alvarez AC, Córtez AM, Farías RV. Enfermedad renal en el diabético. Bases inmunológicas de la fibrosis tubulointersticial y la glomeruloesclerosis. Enfoque terapéutico actual. *Revista Alergia México*, 2004;51:155-161.
5. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et.al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*;2002;288:2421-2431.
6. Mayer G. ACE genotype and ACE inhibitor response in kidney disease: a perspective. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:227-235.
7. Wolf G, Butzmann U, Wenzel UO. The Renin-Angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron*. 2003;93:P3-P13.
8. Asakimori Y, Yorioka N, Taniguchi Y, Ito T, Ogata S, Kyuden Y, et.al. T (-786)-->C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene influences the progression of renal disease. *Nephron*. 2002;91:747-751.

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

9. Asakimori Y, Yorioka N, Yamamoto I, Okumoto S, Doi S, Hirai T, et.al. Endothelial nitric oxide synthase intron 4 polymorphism influences the progression of renal disease. *Nephron*. 2001;89:219-223.
10. Nannipieri M, Manganiello M, Pezzatini A, De Bellis A, Seghieri G, Ferrannini E. Polymorphisms in the hANP (human atrial natriuretic peptide) gene, albuminuria, and hypertension. *Hypertension*. 2001;37:1416-1422.
11. Eto M, Saito M, Okada M, Kume Y, Kawasaki F, Matsuda M, et.al. Apolipoprotein E genetic polymorphism, remnant lipoproteins, and nephropathy in type 2 diabetic patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:243-251.
12. Oda H, Yorioka N, Ueda C, Kushihata S, Yamakido M. Apolipoprotein E polymorphism and renal disease. *Kidney Int Suppl*. 1999;71:S25-S7.
13. Rocco M, Soucie JM, Pastan S, McClellan WM. Peritoneal dialysis adequacy and risk of death. *Kidney Int* 2000;58:446-457.
14. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Mujais S. Effect of increased peritoneal clearances on mortality in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1307-1320.
15. Collins AJ, Hao W, Xia H, Ebben JP, Everson SE, Constantini EG, et.al. Mortality risks of peritoneal dialysis and haemodialysis'. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1065-1074.
16. Lamiere N, Vanholder RC, Van Loo A, Lambert M-C, Vijt D, Bockstale VL, et.al. Cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients: The size of the problems. *Kidney Int* 1996;50 (Suppl 56):S28-S36.

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

17. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1994;290:697-701.
18. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int Suppl.* 2001;78:S108-13.
19. Suliman ME, Qureshi AR, Barany P, Stenvinkel P, Filho JC, Anderstam B, et.al. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;57:1727-1735.
20. Bostom AG, Shemin D, Verhoef P, Nadeau MR, Jacques PF, Selhub J, e.al. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;7:2554-2558.
21. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link?. *Kidney Int* 2001;59:407-414.
22. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, et.al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S28-S36.
23. Paniagua R, Frías Y, Ventura MJ, Rodríguez E, Hurtado ME, Alcántara G, et.al. C-reactive protein and anti-chlamydia pneumoniae antibodies as risk factors of cardiovascular death in incident patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2003;23:132-137.
24. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

- between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome).  
Nephrol Dial Transplant. 2000;15:953-960.
25. Stenvinkel, P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*, 1999;55:1899-1911.
  26. Shaldon S. Dietary SALT restriction and drug-free treatment of hipertensión in ESRD patients: a largely abandoned therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1163-1165.
  27. Coles GA. Have we underestimated the importance of fluid balance for the survival on PD patients? *Perit Dial Int* 1997;17:321-326.
  28. Ritz E, Koch M: Morbidity and mortality due to hypertension in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993;21(Suppl 2):113-118.
  29. Günal AI, Duman S, Özkahya M, Töz H, Asci G, Akcicek F, et.al. Strict volume control normalizes hypertension in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;37:588-593.
  30. Özkahya M, Ok E, Cirit M, Aydin S, Akcicek F, Basci A, et.al. Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1489-1493.
  31. Wang T, Heimbürger O, Waniewski J, Bergström J, Lindholm B: Increased peritoneal permeability is associated with decreased fluid and small-solute removal and higher mortality in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1242-1249.

32. Diaz-Buxo JA, Lowrie EG, Lew NL, Zhang H, Zhu X, Lazarus JM: Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special reference to peritoneal transport rates and solute clearance. *Am J Kidney Dis* 1999;33:523-534.
33. Cueto-Manzano AM, Correa-Rotter R: Is high peritoneal transport rate an independent risk factor for CAPD mortality? *Kidney Int* 2000;57:314-320.
34. Bergstrom J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: An integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 834-841.
35. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bergstrom J, Lindholm B: Association between inflammation and changes in residual renal function and peritoneal transport rate during the first year of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;11:2240-2245.
36. Pecoits-Filho R, Araújo MRT, Lindholm B, Stenvinkel P, Abensur H, Romão JE, et al. Plasma and dialysate IL-6 and VEGF concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1480-1486.
37. Heinrich, P.C., J.V. Castell, and T. Andus, Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*, 1990;265: 621-636.
38. Fantuzzi, G, Zheng H, Faggioni R, Benigni F, Ghezzi P, Sipe JD, et al. Effect of endotoxin in IL-1b deficient mice. *J Immunol*, 1996;157:291-296.
39. Marino MW, Dunn A, Grail D, Inglese M, Noguchi Y, Richards E, et al. Characterization of tumour necrosis factor- $\alpha$  deficient mice. *Proc Natl Acad Sci*, 1997;94:8093-8098.



40. Bologna RM, Levine DM, Parker TS, Cheingh JS, Serur D, Stenzel KH, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1998;32:107-114.
41. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999;19:2364-2367.
42. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Konanen PT, Kaartinen M, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques. *Circulation*, 2000;101:1372-1378.
43. Rus HG, Vlaicu R, Niculescu F. Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall. *Atherosclerosis*, 1996;127:263-271.
44. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, 2000;101:1767-1772.
45. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wascholder S, Ettinger Jr WH, et al. Association of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*, 1999;106:506-512.
46. Shihab FS, Bennett WM, Tanner AM, Andoh TF. Angiotensin II blockade decreases TGF- $\beta$ 1 and matrix proteins in cyclosporine nephropathy. *Kidney Int*, 1997;52:660-673.
47. Wolf G, Thasis F, Stahl RAK. Cyclosporine stimulates expression of transforming growth factor- $\beta$  in renal cells. *Transplantation*, 1995;60: 237-241.

48. Klahr S. Mechanism of progression of chronic renal damage, *J Nephrol*. 1999;12 (suppl 2): S53-S62.
49. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Axelsson J, Stevinkel P. Update on interleukin-6 and its role in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* .2003;18:1042-1045.
50. Sekikuzo K, Tomimo Y, Sei C, Tashiro K, Yamaguchi Y, et al. Detection of serum IL-6 in patients with diabetic nephropathy. *Nephron* 1994;68:284-285
51. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*, 2000;148: 209-214.
52. Rauramaa R, Sari B, Väisänen SB, Luong LA; Schmitt-Trücksäss A, Penttilä IM, et al. Stromelysin-1 and Interleukin-6 promoter polymorphisms are determinants of asymptomatic carotid artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000;20: 2657-2662.
53. Kitamura A, Hasegawa G, Obayashi H, Kamiuchi K, Ishii M, Yano M, et al. Interleukin-6 polymorphism (-634C/G) in the promoter region and the progression of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2002;19: 1000-1005.
54. Setenvik P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Zhang Z, Hoff C, et al. Adiponectin in renal disease: Relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int*, 2004;65:274-281.
55. 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;100:2473-2476.

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

56. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*, 2000;102:1296-1301.
57. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999;257:79-83.
58. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000;24:861-868.
59. ESRD Annual report. X. The economic cost of ESRD and Medicare spending for alternative modalities of treatment. *American Journal of Kidney Diseases*. 1999; 34(2 Suppl 1):S124-139.
60. Lamiere N, Joffe P, Wiedemann M: Healthcare systems- an international review: an overview. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl 6):3-9.
61. De Vecchi AF, Dratwa M, Wiedemann: Healthcare system and end-stage renal disease (ESRD) therapies- an international review: cost and reimbursement/funding of ESRD therapies. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(Suppl 6):31-41.
62. Amato MJD, Paniagua SJR, Alvarez AC y cols.: Prevalencia de insuficiencia renal crónica en la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social. En: García PMC, Reyes MH, Viniegra VL: Las múltiples facetas de la investigación en salud; Proyectos estratégicos del Instituto Mexicano del Seguro Social. IMSS, México, D.F. 2001.

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

63. Su-Hernández L, Abascal-Macias A, Méndez-Bueno FJ, Paniagua R, Amato D. Epidemiologic and demographic aspects of peritoneal dialysis in Mexico. *Perit Dial Int.* 1996;16:362-365.
64. Radecki SE, Nissenson AR: Hispanics with end stage renal disease. *Ann Intern Med* 1994;121:723-724.
65. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2005;28:S37-S42
66. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure 2004. [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf)
67. Sahn DJ, DeMaría A, Kisslo J, Weyman A. The Committee on M-Mode standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiography measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-1083.
68. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-618.
69. Wang DG, Fan JB, Siao GJ, Berno A, Young P, Sapolsky R, et al. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science*, 1998;280:1077-1082.
70. Ronaghi M, Uhlen M, Nyren P, A sequencing method based on real-time pyrophosphate. *Science*, 1998;281:363-365.

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

71. Kitamura A, Hasegawa J, Obayashi H, Kamiuchi K, Ishii M, Yano M, et al. Interleukin -6 polymorphism (-634 C/G) in the promoter region and the progression of diabetic nephropathy in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2002;19:1000-1005.
72. NKF K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative Guidelines. [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_ckd/p4\\_class\\_gl.htm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p4_class_gl.htm) 2005.
73. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Okada H, Nakamoto H. Effects of an Angiotensin II receptor blocker, valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1056-1064.
74. Locatelli F, Manzoni C, Del Vecchio L, Di Filippo S, Changes in the clinical condition of haemodialysis patients. *J Nephrol* 1999;12.S2:S82-S91.
75. Blumenkrantz MJ, Gahl GM, Kopple JD, Kamdar AV, Jones MR, Kessel M, et al. Protein losses during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1981;19:593-602.
76. Kaysen GA, Dublin JA, Müller HG, Rosales LM, Levin NW. The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in haemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58:346-352.
77. Lowrie EG, Lew NL, Death risk in haemodialysis patients; the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15:458-482

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

78. Avram MM, Fein PA, Bonomini L, Mittman N, Loutoby R, Avram DK, et al. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a five year prospective study. *Perit Dial Int* 1996; 16(suppl.1) S190-S194.
79. Avram MM, Goldwasser P, Erroa M, Fein PA. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: the importance of prealbumin and other nutritional and metabolic parameters. *Am J Kidney Dis* 1994;23:91-98.
80. Koch M, Kutkuhn B, Grabensee B, Ritz E. Alipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialyzed patients: a prospective study in 412 subjects. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2063-2611.
81. Struijk DG, Krediet RT, Koomen GCM, Boeschoten EW, Arisz L. The effect of serum albumin at the start of continuous ambulatory peritoneal dialysis treatment on patient survival. *Peritoneal Dial Int* 1994;14:121-126.
82. Moshage HJ, Janssen JAM, Franssen JH, Hafkenscheid JCM, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest* 1987;79:1635-1641.
83. Bergström J, Heimbürger O, Lindholm B, Qureshi AR. Elevated serum C-reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis (HD) patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:573.
84. Pereira BJG, Shapiro L, King AJ, Flagas ME, Strom JA, Dinarello CA, plasma levels of IL- $\beta$ , TNF- $\alpha$  and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and haemodialysis patients, *Kidney Int* 1994;45:890-896.

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

85. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65:1009-1016.
86. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter E, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899-1911.
87. Panachi V, Maggiorie U, Taccola D, Migliori M, Manca Rizza G, Consani C, et al. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1154-1160.
88. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho P, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:139-148.
89. Medizinische KI, Bodensee-Klinikum H. Germany S. Hypoalbuminea in renal failure: Pathogenesis and therapeutic considerations. *Kidney Blood Press Res* 2005;28:307-310.
90. Pereira BJG, Shapiro L, King AJ, Flagas ME, Strom JA, Dinarello CA. Plasma levels of IL- $\beta$ , TNF- $\alpha$  and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and haemodialysis patients, *Kidney Int* 1994;45:890-896.
91. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:236-244.

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

92. Bistrian BR, Schwartz J, Istfan NW. Cytokines muscle proteolysis, and the catabolic response to infection and inflammation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200:220-223.
93. Maggi E, Bellazzi R, Falaschi F, Frattoni A, Perani G, Finerdi G, et al. Enhanced LDL oxidation in uremic patients: and additional mechanism for accelerated atherosclerosis. *Kidney Int* 1994;45:876-883.
94. Sguyen-Choa T, Massy ZA, DeBandt JP et al. Factors influencing oxidative stress in hemodialysis (HD) patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:296.
95. Cha MK, Kim IH. Glutathione-linked thiol peroxidase activity of human serum albumin: a possible antioxidant role of serum albumin in blood plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 222:619-625.
96. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, Allamn M, Knapp HR, Haynes WG. Role of oxidants stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans. *Circulation* 1999;100:1611-1168.
97. Werver R, Boer P, Hijmering M, Areowa E, Vwehaar M, Kastelein J, et al. Nitric oxide production is reduced in patients with chronic renal renal failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1168-1172.
98. Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W, Kok A, Emais JJ, Drager AM, et al. Plasma concentrations of C-reactive protein is increased in type 1 diabetic patient without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia* 1999;42:351-357.
99. Ma KW, Greene ET, Raji L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 1992;19:505-513.



**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

100. Cohen JL, Barroah B, Segal KR. Two dimensional echocardiographic findings on hemodialysis. Am J Cardiol 1987;60:743-745.
101. Alonso A. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal. <http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2003/bc032e.pdf>.
102. Foley RN, Parfery PS Sarnak M. Cardiovascular disease in chronic renal disease: clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998;32 Suppl 3): S112-S119.
103. Herbelin A, Urena P, Ngyue AT, Zingraff J, Descamps-Laticha B. Elevated circulating levels of interleukin-6 patients with chronic renal failure. Kidney Int 1991;39:954-960.
104. Fishman D, Faulsd G, Jeffrey R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, et al. The effect of novel polymorphisms in the intereleukin-6 (IL-6) gene: their effect on IL-6 transcription and plasma IL-6 and association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. J Clin Invest 1998,102:1369-1376.
105. Humphires SE, Luong LA, Ogg MS. The intereleukin-6 (IL-6) 174 G/C polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. Eur Heart J 2001;22:2219-2220.
106. Losito A, Kalidas K, Santoni S, Jeffrey S. asociacion de nterleukin - 6- 174G/C promoter polymorphism with hypertension and left ventricular hypertrophy in dialysis patients. Kidney Int 2003;64:616-622.

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

107. Hotta K, Funahashi T; Ouchi N, Takahashi M, Matzuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1595-1599.
108. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACPR30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends endocrinol Metab* 2002; 13:84-89.
109. Chandran M; Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26: 2442-2450.
110. Bonomini V, Albertazzi A, Vangelista A, Bortolotti GC, Stefoni S, Scolari MP. Residual renal function and effective rehabilitation in chronic dialysis. *Nephron* 1976;16:89-102.
111. Scanziani R, Desio B, Bonforte G, Surian M. Residual renal function and nutritional parameters in CAPD. *Adv Perit Dial* 1995;11:106-109.
112. Harty J, Gokal R. Impact of peritoneal permeability and residual renal function od PD prescription. *Perit Dial Int* 1996; (Suppl 1) S147-S152.
113. Lameire BH. The impact of residual renal function on the adequacy of peritoneal dialysis. *Nephron* 1997;77:13-28.
114. Morduchowicz G, Winkler J, Zabudowski JR, Boner G. Effects of residual function in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 1994;26:125-131.
115. Hakim RM, Levin N. malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:125-137.
116. Iest CG, Valholder RC, Ringoir SM. Loss of residual renal function in patients on regular haemodialysis. *Int J Artif Organs* 1989;12:159-164.

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

117. Van Stone JC. The effect of dialyzer membrane and etiology of kidney disease on the preservation of residual renal function in chronic hemodialysis patients. *ASAIO J* 1995;41:713-716.
118. Locatelli F, Marcelli O, Comelli M. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:461-647.
119. Lysaght MJ, Vonesh EF, Gotch F, Ibels L. The influence of dialysis treatment modality on the decline of remaining renal function. *ASAIO Trans* 1991;37:598-604.
120. Misra M, Vonesh E, Churchill DN, Moore HL, van Stone JC, Bolph KD. Preservation of glomerular filtration rate on dialysis when adjusted for patient dropout. *Kidney Int* 2000;57:691-696.

**XIX. ANEXOS****1.**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO  
UNIDAD DE INVESTIGACION EN EPIDEMIOLOGIA CLINICA

**“EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR POR MARCADORES NO TRADICIONALES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA “**

Fecha: Número:  
Nombre: Afiliación.  
Domicilio.  
Edad. Sexo. Edo. Civil. Ocupación.  
Antecedentes:  
DM2: HAS: Cardiopatía:  
EVC: Otro:  
Tabaquismo:  
Diagnósticos:  
1.- 2.-  
3.- 4.-  
5. 6.-  
Tratamientos:  
TAS: TAD: Dep. Creat: DPCA:  
Inicio:

**EVALUACION NUTRICIONAL SUBJETIVA**

1. Cambio e peso corporal. Perdida en los últimos 6 meses PPUM: kg  
En las dos ultimas semanas: Aumenta: Ninguno:  
Disminuye:  
2.- cambio en la dieta previo al hospital. Sin cambio. Con cambio.  
duración. Semanas.  
Tipo de dieta. Sólida parcial Líq. total. Líq. hipocalórica.  
Ayuno.  
3.- Síntomas gastrointestinales (>2semanas). Nada. Nausea. Vomito.  
Diarrea. Anorexia.

**Factores No Tradicionales de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular**

4.- capacidad funcional. Normal. Disfunción Tiempo.  
Semana

Disminución el trabajo: Habitual. Ambulatorio. En cama.

5. Requerimientos metabólicos en relación al stress: No. Bajo.  
Moderado. Alto.

6.- Examen físico 0=normal, 1+=leve, 2+=moderado, 3+= grave) perdida subcutánea (tríceps,tórax)PGSC. Atrofia muscular (cuádriceps, deltoides)

Edema: Tobillos Sacro. Ascitis.

BIEN NUTRIDO. DESN.MODERADA. DESN. GRAVE.

**IMPEDANCIA BIOELECTRICA:**

BMI. Impedancia Masa grasa Masa magra

Agua total A. Intracel: A. Extracel:

**Antropometría:**

Talla: Peso habitual: Peso actual: Peso ideal: IMC:

**LABORATORIO:**

Hb: Ht: Linfocitos: Glucosa Urea

Creatinina: Colesterol Triglicéridos HDL LDL

Ac. úrico

Pre-albúmina Albúmina Transferrina

PCR

IL-1 IL 6 Adiponectina TNF alfa

**POLIMORFISMO:**

INTERLEUCINA 6 ADIPONECTINA

**OBSERVACIONES:**

## Anexo 2.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO**  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**PARA PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Por medio de la presente Yo \_\_\_\_\_  
 declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio **EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR POR MARCADORES NO TRADICIONALES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA** “ que se realizará en el H.G.R No. 1 del IMSS, y ha sido aprobado y registrado por el Comité Local de Investigación, con número de registro 2004.296.0035.

Cuyo objetivo consiste en identificar en forma oportuna marcadores de riesgo inflamatorios y genéticos para el desarrollo de la nefropatía diabética y su participación en la enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 con insuficiencia renal crónica en pre y diálisis peritoneal.

Estoy consciente y se me ha explicado que mi participación en el estudio consiste en acudir a la unidad a las 7.30hrs en ayunas y que se me realizará una prueba de equilibrio peritoneal, la que consiste en la colocación en cavidad peritoneal de 2000ml de solución al 2.5% (en paciente seleccionado) que permanecerá en cavidad por 4 horas, seguido de una toma de muestra del líquido dializado y una sanguínea, las que son necesarios para lograr el objetivo mencionado y que los riesgos a mi persona son mínimos, tales como dolor en sitio de punción y hematomas.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme del presente estudio en el momento que yo así lo desee y que la atención que recibo en esta institución no se verá afectada por mi decisión.

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Testigos

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Morelia, Michoacán., a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2005.

## Anexo 3.

## INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

## UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO

**“ EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR POR MARCADORES NO  
TRADICIONALES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA”**

Nombre: Afiliación:  
 No. Expediente: Peso: Talla: Fecha de nac:  
 Fecha:

## CARDIOLOGY M MODE

R/L VENTRICLE:

LV Dias Vol cubed (mL): LV sys Vol cube (mL): EF (%):

FS(%):

Fracc. IVS thick (%): IVS/LVPW: SV(mL): SV index  
(mL/m<sup>2</sup>):LV mass(g): LV Mass Index(g/m<sup>2</sup>): RVD(D)(cm):

IVS(D)(cm):

LVPW(cm): IVS(s): LVD(s)(cm):

## MV INFLOW:

Peak E Vel (ms): Peak A Vel (cm/s): E/A: Decel Time  
(ms):

## OBSERVACIONES:

## ELECTROCARDIOGRAMA

FC: Ritmo: Eje: PR: QT:

QRS:

Índice de Sokolow:

SV1 + RV5: Sv1 + RV6:

Indice de Lewis:

R1+S3: R3+S1:

Criterios de Cornell:

R en aVL + SV3:

## OBSERVACIONES:

## RADIOGRAFIA DE TORAX:

Indice cardiotorácico:

OBSERVACIONES: