

Original

Disfunción endotelial en niños con enfermedad renal crónica

Juan Antonio García-Bello^a, Rita A. Gómez-Díaz^{b,*}, Alicia Contreras-Rodríguez^c, Lorena Sánchez-Barbosa^d, Rafael Mondragón-González^b, Juan Manuel Gallardo-Montoya^e y Niels H. Wachter^b

^a División de Investigación, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México

^b Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México

^c Servicio de Radiodiagnóstico, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México

^d Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México

^e Enfermedades Nefrológicas, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de junio de 2020

Aceptado el 17 de octubre de 2020

On-line el 15 de febrero de 2021

Palabras clave:

Disfunción endotelial

Dilatación mediada por flujo

Enfermedad cardiovascular

Enfermedad renal crónica

RESUMEN

Antecedentes y objetivo: La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en niños con enfermedad renal crónica. La inflamación y la disfunción endotelial se presenta en la mayoría de estos pacientes y son factores asociados a enfermedad cardiovascular. La dilatación mediada por flujo (DMF) <7% es un marcador subrogado validado en la evaluación de la disfunción endotelial. Nuestro objetivo fue identificar los factores de riesgo asociados a disfunción endotelial en niños con enfermedad renal crónica.

Materiales y métodos: Se estudió a niños de 2-16 años de edad. Se recopiló su información clínica y variables bioquímicas, incluidos hormona paratiroidea intacta (iPTH), interleucinas 6 y 1 β , proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), glutatión reducido, óxido nítrico, malondialdehído y homocisteína. Se consideró DMF alterada <7%.

Resultados: Se incluyó a 129 pacientes con edad de 13,1 \pm 2,6 años. Tuvieron DMF <7% 69 (52,7%). Los pacientes con DMF <7% tuvieron niveles más altos de triglicéridos y de hsCRP que aquellos con DMF \geq 7% (145,5 vs. 120,0 mg/dl, p=0,042, y 1,24 vs. 0,55 U/l, p=0,007, respectivamente), así como una mayor frecuencia de iPTH baja (19,1 vs. 4,9%, p=0,036). Los niveles de hsCRP se correlacionaron significativamente con la DMF (Rho = -0,28, p=0,003). Los pacientes con iPTH baja (OR 4,41, IC 95% 1,13-17,27, p=0,033) y con hsCRP incrementada (OR 2,89, IC 95% 1,16-7,17, p=0,022) tuvieron un riesgo ajustado mayor de DMF <7%.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ritagomezdiaz@yahoo.com.mx (R.A. Gómez-Díaz).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.10.008>

0211-6995/© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusiones: La hipertrigliceridemia, la inflamación y una iPTH baja se asociaron significativamente a una DMF alterada. Son factores de riesgo de enfermedad cardiovascular frecuentes y tratables.

© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Endothelial dysfunction in children with chronic kidney disease

ABSTRACT

Keywords:

Endothelial dysfunction
Flow mediated dilatation
Cardiovascular disease
Chronic kidney disease

Background and objective: Cardiovascular disease is the main cause of death in children with chronic kidney disease. Inflammation and endothelial dysfunction are found in the majority of these patients and are factors associated to cardiovascular disease. Flow mediated dilatation (FMD) is a surrogate marker validated for evaluating endothelial dysfunction. Our objective was to identify risk factors associated to endothelial dysfunction in children with chronic kidney disease.

Materials and methods: Children 2-16 years of age were studied. Clinical information and biochemical variables were gathered, including intact parathyroid hormone (iPTH), interleukins 6 and 1 β , high sensitivity C reactive protein (hsCRP), reduced glutathione, nitric oxide, malondialdehyde and homocysteine. FMD was measured, and considered altered if <7%.

Results: Included were 129 patients aged 13.1 ± 2.6 years. FMD <7% was found in 69 (52.7%). Patients with altered FMD had higher levels of triglycerides and hsCRP than those with normal FMD (145.5 vs. 120.0 mg/dL, $P = .042$, and 1.24 vs. 0.55 U/L, $P = .007$, respectively), as well as higher frequency of low iPTH (19.1 vs. 4.9%, $P = .036$). Levels of hsCRP correlated significantly with FMD (Rho = -0.28 , $P = .003$). Patients with low iPTH (OR 4.41, 95% CI 1.13-17.27, $P = .033$) and increased hsCRP (OR 2.89, 95% CI 1.16-7.17, $P = .022$) had higher adjusted risk of having FMD <7%.

Conclusions: Hypertriglyceridemia, inflammation and low iPTH associated significantly with altered FMD. They are frequent, treatable risk factors for cardiovascular disease.

© 2021 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Nefrología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Según datos del United States Renal Data System, la prevalencia puntual de enfermedad renal crónica (ERC) en niños y adolescentes era de 9.721 (99,1 por millón de habitantes) a 31 de diciembre de 2016¹. Durante el periodo 2011-2015, la mortalidad ajustada por todas las causas fue de 39 por cada 1.000 pacientes-año. La causa de muerte más frecuentemente reportada en la Forma de Notificación de Muerte fue atribuida a causas cardiacas. Durante ese periodo, la mortalidad ajustada por enfermedad cardiovascular (ECV) fue de 8 por 1.000 pacientes-año. La tasa de hospitalizaciones por ECV en el primer año para niños menores de 22 años de edad incidentes de ERC terminal fue de 55 por cada 1.000 pacientes-año de 2006-2010, y de 41 para el periodo 2011-2015. Los mayores índices de hospitalización en pacientes incidentes se observaron en los niños de 5-9 y de 18-21 años y en los niños tratados con diálisis¹.

Los niños con ERC tienen un alto riesgo cardiovascular que puede no hacerse evidente sino hasta el inicio de la vida adulta. Existe una evidencia creciente de que los niños con ERC tienen, a su vez, una alta frecuencia de factores de riesgo cardiovascular y desarrollan, desde etapas tempranas de su enfermedad, alteraciones cardiacas y vasculares

que son marcadores subrogados de ECV temprana, que incluyen hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción ventricular izquierda, aterosclerosis, calcificaciones con rigidez aórtica, engrosamiento de la íntima de las arterias carótidas y disfunción endotelial (DE)².

La DE representa una manifestación temprana y persistente de ECV en ERC y ha demostrado ser un cambio temprano en el proceso de aterosclerosis. La fisiología y la bioquímica de la DE han sido estudiadas previamente en niños con ERC. Numerosos factores pueden contribuir a la presencia de DE en la ERC, como la dislipidemia, los medicamentos empleados para el tratamiento mismo de la enfermedad y sus complicaciones, el incremento en el estrés oxidativo y otras consecuencias metabólicas como las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo y de la hormona paratiroidea.

La DE en la ERC involucra anomalías en la producción y el metabolismo del óxido nítrico (NO). Una disminución de la síntesis de este puede deberse a la presencia de niveles altos de análogos de L-arginina, como la dimetilarginina asimétrica y la dimetilarginina simétrica, que se incrementan de manera proporcional a la severidad de la ERC y que antagonizan competitivamente con la sintetasa de NO³⁻⁵. Además, se ha demostrado que incrementan el tono vascular y favorecen

la aterogénesis⁶. Adicionalmente, los niveles de L-arginina se encuentran reducidos. Una inactivación incrementada del NO puede deberse también al estrés oxidativo y al incremento en la concentración de radicales libres⁵.

En los pacientes con ERC, como en otros grupos de alto riesgo para ECV, tales como los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, los niveles de lípidos incluso en límites normales altos pueden tener un impacto en la función endotelial. Además, los niveles habitualmente altos de triglicéridos de los pacientes con ERC en tratamiento con diálisis peritoneal pueden tener un papel en la DE, aunque su influencia en el desarrollo de aterogénesis es aún controversial⁷⁻⁹.

Las alteraciones en el metabolismo calcio-fósforo son también universales en estos pacientes y son determinantes importantes de la ECV en la ERC. La dilatación mediada por flujo (DMF), un marcador subrogado validado de DE, se ha correlacionado de manera positiva con las concentraciones de calcio en sangre y de manera negativa con las de fosfatasa alcalina en niños con ERC estadio 4¹⁰. En contraste, un estudio de 80 pacientes prediálisis no encontró una asociación significativa entre variables clínicas (edad, sexo, hipertensión arterial, score z de índice de masa corporal [IMC]) y bioquímicas (hemoglobina, producto calcio-fósforo [CaxP] y perfil de lípidos) con el grosor íntima-media de las carótidas (cIMT) ni con la DMF¹¹.

En pacientes en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis (HD), un estudio que comparó a 10 pacientes con esta modalidad de tratamiento frente a 10 controles sanos demostró una disminución de la DMF en los niños con HD¹².

Existen muy pocos estudios respecto al papel de los factores de riesgo cardiovascular tanto tradicionales como no tradicionales sobre la función endotelial en niños con ERC y ninguno, hasta donde sabemos, que haya incluido un análisis completo de ellos, en niños con estadios desde 2 a 5 de ERC. Nuestro objetivo fue identificar los factores de riesgo asociados a DE en niños con ERC tanto prediálisis como en tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal automatizada (DPA) o con HD.

Material y métodos

Previo autorización por el Comité de Ética en Investigación y el Comité Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social, se invitó a participar a niños de 2 a 16 años de edad con diagnóstico de ERC en estadios 2 a 5 que eran tratados en los servicios de Nefrología Pediátrica de los 2 hospitales de tercer nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México: el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza. Se incluyó a pacientes con diagnóstico establecido de ERC con al menos un mes de anterioridad y, en el caso de los pacientes en estadio 5, que habían permanecido en el tratamiento sustitutivo actual: DPA o HD, al menos en los 3 meses previos, y cuyos padres otorgaron su consentimiento informado para participar, así como los niños mismos su asentimiento informado en caso de ser mayores de 8 años y estar en condiciones de hacerlo. No se incluyeron pacientes que padecían ERC como consecuencia

de alguna enfermedad reumática que condicionara vasculitis, como lupus eritematoso generalizado, poliarteritis nudosa, púrpura vascular aguda, granulomatosis de Wegener, etc.; aquellos que presentaran evidencia clínica, a criterio de los investigadores, de algún foco infeccioso en el momento del estudio o en la semana previa a la toma de las muestras de laboratorio y/o del ultrasonido vascular, a los portadores de hiperlipidemia familiar conocida, a los que tomaran algún inmunosupresor, ni a los pacientes que se previera que no cooperarían para la realización de los estudios.

El día antes de la medición de la DMF se recabaron de la historia clínica: edad, peso, talla (el IMC fue calculado como el cociente de los kilogramos de peso entre el cuadrado de la talla en metros, así como su score z), tensión arterial, biometría hemática y química sanguínea con perfil de lípidos, pruebas de función hepática y electrolitos. El colesterol total, el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, los triglicéridos, la albúmina, el calcio y el fósforo fueron medidos con un analizador Synchron CX[®] (Beckman Systems, Fullerton, CA, EE. UU.) de acuerdo con las indicaciones del fabricante. El coeficiente de variación para el colesterol total y el ligado a lipoproteínas de alta densidad fue del 3,3 y el 2,5%, respectivamente.

La medición de la DMF fue realizada en todos los pacientes por el mismo médico cardiólogo especialista en imagen, con ultrasonido de alta resolución (MicroMaxx[®] Fuji Film Sonosite Inc., Tokio, Japón) con modo B (tiempo real), Doppler color y Doppler dúplex espectral equipado con transductor lineal de 7-12 MHz. A los pacientes tratados con HD se les hizo el estudio en el día, entre una sesión y otra. Antes del estudio los pacientes se habían abstenido de practicar ejercicio (≥ 12 h), ingerir cafeína (≥ 12 h) e ingerir medicamentos (≥ 4 vidas medias del medicamento), incluidos antiinflamatorios (no esteroideos por un día y ácido acetil salicílico por 3 días), y estaban en ayuno (≥ 12 h). El estudio se llevó a cabo en posición supina, con reposo del paciente en una habitación tranquila, y con la temperatura controlada (entre 22 y 24 °C) por lo menos durante los 20 min previos¹³. El diámetro basal de la arteria braquial fue medido en el brazo no dominante, o en el lado opuesto si es que el primero tenía una fístula arteriovenosa. Se obtuvo hiperemia reactiva insuflando el manguito del esfigmógrafo por encima de la tensión arterial sistólica del paciente durante al menos 5 min; posteriormente, la presión fue liberada de forma súbita y se midió el diámetro arterial nuevamente. La DMF fue el producto del (diámetro postisquemia reactiva – diámetro preisquemia reactiva) / diámetro preisquemia reactiva $\times 100$, y se expresó como un porcentaje. Si este porcentaje era igual o mayor al 7% se consideró normal, y si era menor del 7% se consideró alterado, indicando DE.

El mismo día de la medición de la DMF, previo ayuno de 12 h, se realizó la toma de la muestra para la determinación de las concentraciones en sangre de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) y el perfil de citocinas. Las interleucinas 6 y 1 β , así como el factor de necrosis tumoral alfa, se midieron mediante ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA; Quantikine[®] HS Human Immunoassay Kits, R&D Systems, Minneapolis, MN, EE. UU.). Así mismo, la hsCRP se midió usando un kit de ELISA para hsCRP (Alpha Diagnostic, San Antonio, TX, EE. UU.), y los resultados fueron leídos por lector de ELISA Sunrise[®] (Tecan US, Inc., Durham, NC, EE.

UU). El glutatión reducido fue medido con espectrofotómetro Lambda[®] 25 (Perkin Elmer, Waltham, MA, EE. UU.). El NO fue medido con ELISA Kontrolab EliRead (RT-2100C[®]) usando el método de Griess. La homocisteína se midió mediante quimio-luminiscencia en equipo Immulite[®] 1000 (Siemens, Múnich, Alemania).

El tiempo de evolución de la enfermedad se refirió al tiempo desde el diagnóstico de ERC hasta la realización de la medición de DMF. En relación con el estado nutricional, los pacientes se consideraron desnutridos cuando su score z de talla fue $< 2^{14}$, y con sobrepeso u obesidad de acuerdo a los criterios del International Obesity Task Force¹⁵. Se consideraron hipertensos los pacientes que tuvieran en la última semana al menos 2 registros superiores al percentil 95 para su talla, sexo y edad en su libreta personal de registros, de acuerdo con la *Guía de Práctica Clínica para la búsqueda y manejo de la hipertensión en niños y adolescentes*, de la Academia Americana de Pediatría¹⁶. Los pacientes tuvieron anemia si sus niveles de hemoglobina eran menores del límite inferior de los recomendados por la Organización Mundial de la Salud según su edad y sexo¹⁷. Para definir si los niveles de hormona paratiroidea intacta (iPTH) eran normales, bajos o altos para la edad y el estadio de ERC, se siguieron las Guías de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative¹⁸ y de la Kidney Disease: Improving Global Outcomes¹⁹.

Para la estadística descriptiva se usaron frecuencias simples y proporciones, así como medias con desviación estándar o medianas y rangos intercuartílicos. Para el análisis inferencial univariado se usaron la prueba t de Student o la U de Mann-Whitney y la Chi² o la exacta de Fisher, así como la r

de Pearson o la Rho de Spearman, las pruebas de ANOVA y Kruskal-Wallis, según fuera necesario. Para el análisis multivariado se usó el modelo de regresión logística para identificar los factores de riesgo asociados a DMF alterada, todo con el paquete estadístico SPSS[®] v20.0 y considerando significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 129 pacientes: 63 mujeres (48,8%) y 66 hombres (51,2%). La edad fue de $13,1 \pm 2,6$ años, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de ERC de 25 meses (rango intercuartílico 12-55). Tuvieron un adecuado estado nutricional 36 pacientes (27,9%), obesidad o sobrepeso 12 (9,3%) y desnutrición 81 (62,8%). Sesenta y tres (48,8%) tuvieron hipertensión, 78 (60,5%) anemia, 36 (27,9%) albúmina < 4 g/dl, 63 (48,8%) hipercolesterolemia, 97 (75,2%) hipertrigliceridemia, 57 (44,2%) colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad disminuido, 12 (9,3%) producto CaxP elevado, 51 (39,5%) niveles normales de iPTH para el estadio de la ERC y la edad, 62 (48,1%) iPTH elevada y 16 (12,4%) iPTH baja. La [tabla 1](#) muestra las características bioquímicas de todos los pacientes estudiados.

Treinta y nueve pacientes se encontraban en estadio 2 a 4 de ERC y 90 en estadio 5, de los cuales 51 tenían tratamiento con DPA y 39 con HD. Los pacientes en estadios 2-4 tuvieron mayores concentraciones de hemoglobina y de glutatión reducido, y menores concentraciones de iPTH, así como una menor frecuencia de anemia y de glutatión reducido bajo cuartil 1.

Tabla 1 – Características clínicas y bioquímicas de los pacientes

Variable	Total, N = 129
Mujeres, n (%)	63 (48,8)
Edad (años), media (DE)	13,1 (2,6)
Tiempo desde el diagnóstico de ERC (meses), mediana (RIC)	25 (12-55)
Forma de tratamiento, n (%)	
	Prediálisis
	DPA
	HD
Score z de IMC, mediana (RIC)	-0,73 (-1,68; 0,00)
Hemoglobina (g/dl), media (DE)	11,1 (2,4)
Albúmina (g/dl), media (DE)	4,3 (0,5)
Colesterol total (mg/dl), media (DE)	169,8 (42,8)
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC)	134,0 (109,5-195,5)
c-HDL (mg/dl), media (DE)	41,5 (13,9)
Producto CaxP, media (DE)	44,3 (11,1)
iPTH (pg/ml), mediana (RIC)	519,0 (136,5-1.341,0)
hsCRP (U/l), mediana (RIC)	0,79 (0,34-3,07)
IL-6 (pg/ml), mediana (RIC)	0,00 (0,00-10,10)
IL-1 β (pg/ml), mediana (RIC)	1,58 (0,00-14,76)
TNF- α (pg/ml), mediana (RIC)	0,00 (0,00-53,96)
MDA (nM), mediana (RIC)	1,72 (1,21-2,39)
Homocisteína (μ mol/l), mediana (RIC)	14,12 (10,80-17,15)
NO (μ M), mediana (RIC)	34,94 (27,02- 53,75)
GSH (μ M), mediana (RIC)	463,65 (363,75-563,75)
SOD (UI/proteína g), mediana (RIC)	5,11 (0,00-17,44)

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; DE: desviación estándar; DPA: diálisis peritoneal automatizada; ERC: enfermedad renal crónica; GSH: glutatión reducido; HD: hemodiálisis; hsCRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; IL: interleucina; IMC: índice de masa corporal; iPTH: hormona paratiroidea intacta; MDA: malondialdehído; NO: óxido nítrico; RIC: rango intercuartílico; SOD: superóxido dismutasa; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

Tabla 2 – Características clínicas y bioquímicas de los pacientes según el estadio de enfermedad renal crónica

Variable	ERC estadios 2-4 n = 39	ERC estadio 5 DPA n = 51	ERC estadio 5 HD n = 39	p
Mujeres, n (%)	19 (48,7)	25 (49,0)	19 (48,7)	0,999
Edad (años), media (DE)	12,5 (3,4)	13,28 (2,08)	13,35 (2,28)	0,322
Tiempo desde el diagnóstico de ERC (meses), mediana (RIC)	25,00 (13,00-83,00)	16,00 (7,00-38,00)	39,00 (21,00-82,00)	0,002
Score z de IMC, mediana (RIC)	-0,25 (-1,31; 0,65)	-0,50 (-1,44; -0,05)	-1,13 (-2,27; -0,49)	0,004
Hemoglobina (g/dl), media (DE)	12,73 (1,75) ^{a,b,c}	10,49 (2,48) ^{a,b}	10,51 (2,33) ^{a,c}	<0,001
Albumina (g/dl), media (DE)	4,40 (0,44) ^a	3,97 (0,44) ^{a,b}	4,43 (0,40) ^b	<0,001
Colesterol total (mg/dl), media (DE)	169,59 (54,09)	179,71 (33,25) ^a	157,23 (38,89) ^a	0,047
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC)	119,00 (88,00-189,00)	160,39 (129,00-214,00)	122,00 (102,00-169,00)	0,001
c-HDL (mg/dl), media (DE)	44,40 (15,23)	38,93 (13,65)	42,26 (12,67)	0,172
Producto CaxP, media (DE)	45,13 (8,32)	47,17 (10,92) ^a	39,91 (12,65) ^a	0,007
iPTH (pg/ml), mediana (RIC)	121,00 (61,70-359,00)	896,00 (370,00-1.692,00)	694,00 (238,00-1.604,00)	<0,001
hsCRP (U/l), mediana (RIC)	0,53 (0,28-3,07)	0,88 (0,29-2,95)	1,26 (0,50-5,47)	0,083
IL-6 (pg/ml), mediana (RIC)	0,00 (0,00-3,57)	0,00 (0,00-16,08)	0,00 (0,00-13,24)	0,241
IL-1 β (pg/ml), mediana (RIC)	2,66 (0,00-22,03)	2,93 (0,00-23,65)	0,23 (0,00-6,15)	0,269
TNF- α (pg/ml), mediana (RIC)	0,00 (0,00-59,37)	10,09 (0,00-66,59)	0,00 (0,00-28,12)	0,304
MDA (nM), mediana (RIC)	1,80 (1,10-2,86)	1,71 (1,03-2,33)	1,72 (1,28-2,36)	0,600
Homocisteína (μ mol/l), mediana (RIC)	13,10 (9,91-16,50)	14,12 (10,40-16,50)	14,12 (12,30-18,70)	0,093
NO (μ M), mediana (RIC)	32,07 (26,14-50,18)	47,27 (30,65-61,40)	31,15 (25,02-43,92)	0,012
GSH (μ M), mediana (RIC)	506,25 (392,50-670,00)	390,00 (324,90-491,76)	492,50 (363,75-577,50)	0,001
SOD (UI/proteína g), mediana (RIC)	3,28 (0,00-11,93)	7,57 (1,43-23,37)	3,80 (0,00-17,61)	0,032
FMD, mediana (RIC)	8,00 (0,00-17,00)	6,00 (0,00-17,00)	3,00 (0,00-8,00)	0,134

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; DE: desviación estándar; DPA: diálisis peritoneal automatizada; ERC: enfermedad renal crónica; FMD: dilatación mediada por flujo; GSH: glutatión reducido; HD: hemodiálisis; hsCRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; IL: interleucina; IMC: índice de masa corporal; iPTH: hormona paratiroidea intacta; MDA: malondialdehído; NO: óxido nítrico; RIC: rango intercuartílico; SOD: superóxido dismutasa; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

Para las frecuencias y proporciones se usó Chi² para las comparaciones.

Para las medias con desviaciones estándar se usó la prueba de ANOVA de una vía.

Para las medianas con intervalos intercuartiles se usó la prueba de Kruskal-Wallis. Los datos en negrita muestran los valores de p que fueron significativos.

^{a, b, c} Muestran las diferencias entre los grupos obtenidas con la prueba pos hoc de Bonferroni en la ANOVA.

Los pacientes en diálisis peritoneal tuvieron concentraciones menores de albúmina y mayores de colesterol y triglicéridos; fueron los que presentaron con mayor frecuencia hipoalbuminemia e hipertrigliceridemia. Los pacientes en HD tuvieron mayor tiempo de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad, así como menores scores z de IMC, productos CaxP y concentraciones de NO; tuvieron mayor frecuencia de hipertensión arterial y de NO bajo cuartil 1. La mediana de DMF fue mayor en los pacientes en estadios 2-4 y menor en los pacientes tratados con HD, mientras que la proporción de pacientes que tuvieron una DMF disminuida (<7%) fue mayor en los pacientes en estadio 5 tratados con HD y menor en los pacientes en estadios 2-4; sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (tablas 2 y 3).

Sesenta y ocho pacientes (52,7%) tuvieron una DMF <7% y 61 (47,3%) una DMF \geq 7%. En los pacientes con DMF <7% las concentraciones de triglicéridos y de hsCRP fueron significativamente mayores que en los pacientes con DMF \geq 7%; de igual forma, la proporción de pacientes con hipertrigliceridemia, con concentraciones bajas de iPTH y que tuvieron hsCRP por encima del tercer cuartil fueron significativamente mayores en el primer grupo. No hubo diferencias significativas en alguna de las otras variables comparadas (tablas 4 y 5).

En el análisis de correlación, solamente las concentraciones en sangre de hsCRP se correlacionaron de manera significativa (negativa) con DMF (Rho = -0,25, p = 0,003), como se muestra en la tabla 6.

En el modelo de regresión logística, que incluyó las variables que demostraron una asociación significativa con DMF en el análisis univariado, así como el estadio de la ERC y la forma de tratamiento (estadios 2-4 vs. estadio 5 en DP vs. estadio 5 en HD), se encontró que los pacientes con iPTH baja para su edad y estadio de ERC (OR 4,41, IC 95% 1,13-17,27, p = 0,033) y con niveles de hsCRP por encima del tercer cuartil (OR 2,89, IC 95% 1,16-7,17, p = 0,022) tuvieron una probabilidad mayor de tener DMF <7%, independientemente de las demás variables incluidas (tabla 7).

Discusión

La ECV es la principal causa de muerte en niños con ERC y es producto de una combinación letal de varios factores de riesgo tradicionales y no tradicionales, y de sus efectos sobre la estructura y la función cardíaca y vascular. La DE es una manifestación temprana y persistente de ECV y sus factores

Tabla 3 – Características clínicas y bioquímicas de los pacientes según el estadio de enfermedad renal crónica

Variable	ERC estadios 2-4 n = 39	ERC estadio 5 DPA n = 51	ERC estadio 5 HD n = 39	p
Estado nutricional				
Bien nutridos	10 (25,6)	16 (31,4)	10 (25,6)	0,080
Sobrepeso-obesidad	7 (17,9)	5 (9,8)	0 (0,0)	
Desnutridos	22 (56,4)	30 (58,8)	29 (74,4)	
Hipertensión	11 (28,2)	28 (54,9)	24 (61,5)	0,007^a
Anemia	14 (35,9)	36 (70,6)	28 (71,8)	0,001^a
Albúmina < 4 g/dl	7 (17,9)	25 (49,0)	4 (10,3)	< 0,001
Hipercolesterolemia	20 (51,3)	29 (56,9)	14 (35,9)	0,134
Hipertrigliceridemia	22 (56,4)	47 (92,2)	28 (71,8)	< 0,001
c-HDL bajo	17 (43,6)	27 (52,9)	13 (33,3)	0,178
Producto CaxP incrementado	2 (5,1)	6 (11,8)	4 (10,3)	0,545
iPTH				
Alta	22 (56,4)	24 (47,1)	16 (41,0)	0,185
Normal	16 (41,0)	20 (39,2)	15 (38,5)	
Baja	1 (2,6)	7 (13,7)	8 (20,5)	
hsCRP > 3Q	8 (20,5)	11 (21,6)	12 (30,8)	0,496
IL-6 > 3Q	5 (12,8)	15 (29,4)	11 (28,2)	0,145
IL-1 β > 3Q	11 (28,2)	14 (27,5)	6 (15,4)	0,317
TNF- α > 3Q	10 (25,6)	13 (25,5)	7 (17,9)	0,643
MDA > 3Q	13 (33,3)	10 (19,6)	8 (20,5)	0,265
Homocisteína > 3Q	7 (17,9)	12 (23,5)	11 (28,2)	0,562
NO < 1Q	31 (79,5)	30 (58,8)	35 (89,7)	0,003
GSH < 1Q	23 (59,0)	46 (90,2)	29 (74,4)	0,003
SOD < 1Q	35 (89,7)	33 (64,7)	29 (74,4)	0,024
FMD < 7	17 (43,6)	27 (52,9)	24 (61,5)	0,283

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; DPA: diálisis peritoneal automatizada; ERC: enfermedad renal crónica; FMD: dilatación mediada por flujo; GSH: glutatión reducido; HD: hemodiálisis; hsCRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; IL: interleucina; iPTH: hormona paratiroidea intacta; MDA: malondialdehído; NO: óxido nítrico; SOD: superóxido dismutasa; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; 1Q: primer cuartil; 3Q: tercer cuartil.

Se reportan frecuencias y porcentajes; se usó la prueba de Chi².

^a Hay relación lineal por lineal.

Los datos en negrita muestran los valores de p que fueron significativos.

de riesgo han sido estudiados previamente de manera extensa en adultos en varias enfermedades caracterizadas por su alto riesgo cardiovascular; sin embargo, existen muy pocos estudios en niños con ERC y no identificamos, a la fecha, ninguno que incluyera pacientes en estadios 2 a 4 junto con pacientes en estadio 5 en tratamiento en diálisis peritoneal y HD, y menos aún en un abordaje multivariado que considerara tanto factores de riesgo tradicionales como no tradicionales.

La DMF ha demostrado ser un marcador subrogado confiable de DE. En este estudio poco más de la mitad de los pacientes tuvo DMF disminuida (<7%) y los pacientes en tratamiento con HD tuvieron DMF menor que aquellos en tratamiento con DPA, y estos, a su vez, menor que los pacientes en prediálisis. Al igual que otros autores, encontramos que la DE fue más frecuente en los niños en HD y DPA, aunque estuvo presente incluso en niños desde estadios prediálisis^{11,20}. Estudios recientes han demostrado DE incluso en niños con síndrome nefrótico²¹.

Respecto a la asociación encontrada entre hipertrigliceridemia y DMF alterada, ya anteriormente se había intentado demostrar, aunque en estudios con otros diseños y en poblaciones más limitadas. Khandelwal et al. evaluaron, en 80 niños prediálisis, el efecto de variables clínicas (edad, sexo, hipertensión, IMC) y bioquímicas (hemoglobina, producto CaxP y perfil de lípidos) sobre el cIMT y sobre la DMF, encontrando una asociación significativa entre colesterol ligado a lipoproteínas

de baja densidad y cIMT, aunque ninguna asociación de estas variables con DMF¹¹. De igual forma, un estudio reciente de Kosmeri et al. demostró también una asociación significativa entre alteraciones de los lípidos en sangre con cIMT, pero no con DMF²². Hussein et al. demostraron, en 34 niños con estadio 4 de ERC, una correlación positiva entre la DMF y el calcio en sangre; sin embargo, no encontraron asociación alguna con la duración de la enfermedad, la filtración glomerular estimada ni la tensión arterial¹⁰. Lilien et al. estudiaron, en niños trasplantados de riñón, la asociación de la DMF con la edad, el sexo, el IMC, la tensión arterial, el perfil de lípidos, el filtrado glomerular y el uso de ciclosporina y de medicamentos antihipertensivos, encontrando una asociación significativa entre la necesidad de usar antihipertensivos y el diámetro vascular basal únicamente²³. La frecuencia de hipertrigliceridemia fue mayor en los pacientes con ERC tratados con diálisis peritoneal, lo cual es esperado dada la alta carga de glucosa que reciben en cada cambio de diálisis y el hiperinsulinismo secundario que ello provoca; sin embargo, la hipertrigliceridemia no fue exclusiva de este grupo de pacientes y también es un factor de riesgo que merece particular atención, independientemente de la forma de tratamiento.

Otro hallazgo relevante del estudio fue la asociación entre DMF y concentraciones bajas de iPTH. Los efectos adversos de la enfermedad ósea de tipo adinámico de la ERC sobre el sistema cardiovascular incluyen al daño vascular, usualmente

Tabla 4 – Características clínicas y bioquímicas de los pacientes según la dilatación medida por flujo

Variable	DMF < 7% n = 68	DMF ≥ 7% n = 61	p
Mujeres, n (%)	31 (45,6)	32 (52,5)	0,436
Edad (años), media (DE)	13,1 (2,5)	13,1 (2,7)	0,659
Tiempo desde el diagnóstico de ERC (meses), mediana (RIC)	24 (11-47)	29 (12-58)	0,436
Forma de tratamiento, n (%)			
Prediálisis	17 (25,0)	22 (36,1)	0,283
DPA	27 (39,7)	24 (39,3)	
HD	24 (35,3)	15 (24,6)	
Score z de IMC, mediana (RIC)	-0,50 (-1,31; -0,02)	-1,03 (-2,09; 0,05)	0,207
Hemoglobina (g/dl), media (DE)	11,4 (2,2)	10,9 (2,6)	0,312
Albumina (g/dl), media (DE)	4,2 (0,4)	4,2 (0,5)	0,615
Colesterol total (mg/dl), media (DE)	169,1 (38,4)	170,7 (47,6)	0,779
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC)	145,5 (115,7-214,0)	120,0 (101,0-181,0)	0,042
c-HDL (mg/dl), media (DE)	40,2 (13,2)	43,1 (14,6)	0,280
Producto CaxP, media (DE)	43,7 (11,4)	44,9 (10,8)	0,847
iPTH (pg/ml), mediana (RIC)	495,5 (130,0-1.088,2)	519,0 (137,5-1.648,0)	0,266
hsCRP (U/l), mediana (RIC)	1,24 (0,49-5,41)	0,55 (0,28-2,14)	0,007
IL-6 (pg/ml), mediana (RIC)	0,00 (0,00-14,08)	0,00 (0,00-5,55)	0,820
IL-1β (pg/ml), mediana (RIC)	1,17 (0,00-18,80)	2,11 (0,00-7,90)	0,895
TNF-α (pg/ml), mediana (RIC)	0,00 (0,00-41,34)	5,28 (0,00-62,98)	0,230
MDA (nM), mediana (RIC)	1,72 (1,08-2,36)	1,72 (1,27-2,56)	0,512
Homocisteína (μmol/l), mediana (RIC)	13,96 (10,10-17,40)	14,12 (11,30-16,50)	0,639
NO (μM), mediana (RIC)	35,19 (26,41-53,29)	34,94 (27,74-54,33)	0,976
GSH (μM), mediana (RIC)	461,7 (353,7-557,4)	491,7 (370,0-578,3)	0,583
SOD (UI/proteína g), mediana (RIC)	6,28 (0,00-17,80)	2,47 (0,00-17,19)	0,457

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; DE: desviación estándar; DMF: dilatación mediada por flujo; DPA: diálisis peritoneal automatizada; GSH: glutatión reducido; HD: hemodiálisis; hsCRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; IL: interleucina; IMC: índice de masa corporal; iPTH: hormona paratiroidea intacta; MDA: malondialdehído; NO: óxido nítrico; RIC: rango intercuartílico; SOD: superóxido dismutasa; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

Para las frecuencias y proporciones se usó la Chi² para las comparaciones.

Para las medias con desviaciones estándar se usó la t de Student para las comparaciones.

Para las medianas con rangos intercuartiles se usó la prueba U de Mann-Whitney para las comparaciones.

Los datos en negrita muestran los valores de p que fueron significativos.

manifestado como calcificaciones vasculares (CV). Mediante el uso de biopsias óseas, Tomiyama et al. encontraron una asociación significativa entre la presencia de CV y un volumen trabecular óseo disminuido, así como con un ritmo de formación ósea bajo en pacientes prediálisis²⁴. London et al. reportaron una asociación significativa entre la dosis de quelantes de fósforo basados en calcio, la actividad ósea, la CV y la rigidez aórtica. La carga de calcio ha demostrado tener un impacto importante en la CV y la rigidez aórtica en pacientes con enfermedad ósea de tipo adinámico cuando son comparados con pacientes con un metabolismo óseo más activo²⁵. Barreto et al. reportaron, en un estudio prospectivo, una correlación negativa entre calcificaciones coronarias y el volumen óseo; y un estado de bajo intercambio óseo fue el único factor de riesgo independiente predictor de progresión de calcificaciones coronarias en pacientes tratados con HD²⁶. Nosotros hemos reportado previamente que las concentraciones altas de iPTH estuvieron asociadas de manera independiente como un factor de riesgo de rigidez aórtica, pero también lo estuvieron las concentraciones bajas de iPTH²⁷. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que demuestra una asociación entre iPTH baja y alteraciones de la DMF y que puede contribuir a confirmar que la enfermedad ósea de tipo adinámico puede estar asociada a daño vascular incluso en estadios tempranos de ERC, antes incluso de que las CV sean

evidentes. Será un área de oportunidad para estudios posteriores buscar la asociación entre los niveles de vitamina D, el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) y klotho con alteraciones en DMF en niños con ERC, debido a que están estrechamente relacionados con el control renal de fósforo. Se ha demostrado anteriormente que el incremento de FGF-23 reduce las concentraciones de calcio en sangre incrementando la iPTH. La ERC disminuye la expresión de α-klotho, el correceptor para FGF-23. Una actividad reducida de klotho puede llevar a resistencia a FGF-23²⁸. Se ha evidenciado que klotho afecta la función endotelial incrementando las células de músculo liso y mediante la generación de NO²⁹. La función endotelial puede ser también mejorada por la vitamina D y los agonistas del receptor de vitamina D³⁰⁻³². FGF-23 tiene varios efectos, incluidos aquellos sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, mediadores de inflamación y como un agonista de la vitamina D³³. Un estudio reciente ha asociado FGF-23 junto con iPTH y los desórdenes del metabolismo mineral en ERC³⁴.

En este estudio encontramos una asociación consistente tanto en el análisis univariado como en el análisis multivariado entre las concentraciones de hsCRP en sangre y la DMF. Hasta donde sabemos, esta asociación no había sido descrita previamente en niños con ERC, a pesar de que la inflamación es prácticamente constante en los pacientes con esta

Tabla 5 – Características clínicas y bioquímicas de los pacientes según la dilatación mediada por flujo

Variable	DMF < 7% n = 68	DMF ≥ 7% n = 61	p
Estado nutricional			
Bien nutridos	21 (30,9)	15 (24,6)	0,728
Sobrepeso-obesidad	6 (8,8)	6 (9,8)	
Desnutridos	41 (60,3)	40 (65,6)	
Hipertensión	30 (44,1)	33 (54,1)	0,258
Anemia	40 (58,8)	38 (62,3)	0,687
Albúmina < 4 g/dl	15 (22,1)	21 (34,4)	0,118
Hipercolesterolemia	32 (47,1)	31 (50,8)	0,670
Hipertrigliceridemia	56 (82,4)	41 (67,2)	0,047
c-HDL bajo	31 (45,6)	26 (42,6)	0,735
Producto CaxP incrementado	9 (13,2)	3 (4,9)	0,104
iPTH			
Alta	28 (41,2)	34 (55,7)	0,036
Normal	27 (39,7)	24 (39,3)	
Baja	13 (19,1)	3 (4,9)	
hsCRP > 3Q	22 (32,4)	9 (14,8)	0,020
IL-6 > 3Q	19 (27,9)	12 (19,7)	0,272
IL-1β > 3Q	18 (26,5)	13 (21,3)	0,494
TNF-α > 3Q	14 (20,6)	16 (26,2)	0,449
MDA > 3Q	15 (22,1)	16 (26,2)	0,580
Homocisteína > 3Q	18 (26,5)	12 (19,7)	0,361
NO < 1Q	52 (76,5)	44 (72,1)	0,573
GSH < 1Q	53 (77,9)	45 (73,8)	0,580
SOD < 1Q	50 (73,5)	47 (77,0)	0,644

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; DMF: dilatación mediada por flujo; GSH: glutatión reducido; hsCRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; IL: interleucina; iPTH: hormona paratiroidea intacta; MDA: malondialdehído; NO: óxido nítrico; SOD: superóxido dismutasa; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; 1Q: primer cuartil; 3Q: tercer cuartil.

Se reportan frecuencias y porcentajes; se usó la prueba de Chi².

Los datos en negrita muestran los valores de p que fueron son significativos.

Tabla 6 – Análisis de correlación de dilatación mediada por flujo con las variables clínicas y bioquímicas

Variable	Correlación (p) ^a	Variable	Correlación (p) ^a
Edad	0,008 (0,932)	Homocisteína	0,052 (0,557)
Tiempo desde el diagnóstico de ERC	0,013 (0,882)	hsCRP log	-0,257 (0,003)
Score z de IMC	-0,020 (0,824)	IL-6 log	-0,210 (0,139)
Hemoglobina	-0,008 (0,927)	IL-1β log	-0,025 (0,826)
Albúmina	0,012 (0,893)	TNFα log	0,057 (0,656)
Colesterol	0,037 (0,677)	NO	-0,089 (0,314)
Triglicéridos	-0,101 (0,254)	GSH	-0,060 (0,497)
c-HDL	0,115 (0,196)	MDA	0,037 (0,681)
Producto CaxP	0,027 (0,766)	SOD	-0,091 (0,302)
iPTH	0,058 (0,513)		

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; GSH: glutatión reducido; hsCRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; IL: interleucina; IMC: índice de masa corporal; iPTH: hormona paratiroidea intacta; MDA: malondialdehído; NO: óxido nítrico; SOD: superóxido dismutasa; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

^a Se usó la r de Pearson.

Los datos en negrita muestran los valores de p que fueron son significativos.

enfermedad. La inflamación es un mecanismo central de la DE y existe abundante evidencia acerca de la asociación entre inflamación y estrés oxidativo. El endotelio disfuncional promueve la generación de especies reactivas de oxígeno que agravan la inflamación vascular. El estrés oxidativo puede amplificar la inflamación vascular, y el incremento de las células inflamatorias aumenta, a su vez, la producción de superóxidos³⁵. Se ha demostrado una estrecha relación entre DE, evaluada mediante DMF, e inflamación vascular en sujetos con factores de riesgo cardiovascular incluso bajo³⁶. La

hsCRP contribuye a la aterosclerosis en etapas tempranas de ECV, incrementando su depósito en la íntima vascular incluso antes de la aparición de monocitos³⁷. Esto afecta la biodisponibilidad de NO y lleva a la hiperplasia de la íntima de los vasos. Parece que la hsCRP actúa sobre la lipoproteína de baja densidad oxidada, que juega un papel central en la DE inducida por lipoproteínas de baja densidad oxidada en las células endoteliales³⁸. Este ambiente proinflamatorio es exacerbado también por la sobreexpresión de factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 1β, que promueven la migración

Tabla 7 – Modelo de regresión logística para la probabilidad de tener una dilatación mediada por flujo < 7%

Variable	B	p	OR	IC 95%	
				Inferior	Superior
ERC estadio 5 en DPA	-0,082	0,863	0,921	0,361	2,353
ERC estadio 5 en HD	0,328	0,511	1,388	0,521	3,696
Hipertrigliceridemia	0,919	0,051	2,508	0,997	6,308
iPTH baja	1,484	0,033	4,409	1,126	17,267
hsCRP > 3Q	1,060	0,022	2,888	1,163	7,171

DPA: diálisis peritoneal automatizada; ERC: enfermedad renal crónica; HD: hemodiálisis; hsCRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; iPTH: hormona paratiroidea intacta; 3Q: tercer cuartil.
Variables incluidas en el modelo: estadio de ERC y forma de tratamiento (ERC estadio 2-4 es la categoría basal), hipertrigliceridemia, iPTH baja, hsCRP > 3Q.

y adhesión leucocitarias³⁹. Estas quimiocinas inducen a las células endoteliales y a los leucocitos a expresar moléculas de adhesión de células vasculares y moléculas de adhesión intercelulares, proteína quimiotáctica de monocitos 1, E-selectina y P-selectina, que retroalimentan el empeoramiento de la DE⁴⁰.

La DE es una manifestación multifactorial, temprana y permanente de ECV. En niños con ERC, no había sido estudiada previamente la asociación de los distintos factores de riesgo, tanto tradicionales como no tradicionales, en pacientes en estadios 2 a 5 en tratamiento tanto médico como con DPA o HD, y con un enfoque de análisis multivariado. Nuestros resultados confirman el efecto perjudicial de la inflamación y de la hipertrigliceridemia sobre la función endotelial y apuntan a la necesidad de prestar más atención a la EOA, que puede ser consecuencia de un tratamiento a veces excesivo de la enfermedad ósea metabólica, como causante de DE.

Una limitación de nuestro estudio, pero área de oportunidad para estudios posteriores, fue el estudio incompleto del metabolismo óseo de los pacientes.

Conclusiones

La hipertrigliceridemia, el aumento de hsCRP y las concentraciones bajas de iPTH estuvieron significativamente asociados a DMF alterada en los niños con ERC estadios 2-5 incluidos en nuestro estudio. Se trata de factores de riesgo para ECV frecuentes y potencialmente prevenibles y tratables.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por el Fondo de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social, México (beca número FIS/IMSS/PROT/G11/932).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen la ayuda de Susan Drier-Jonas con el manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. United States Renal Data System. 2018 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2018 [consultado 30 May 2020]. Disponible en: <https://www.usrds.org/media/2283/2018.volume.2.esrd.in.the.us.pdf>
2. Sethna CB, Merchant K, Reyes A. Cardiovascular disease risk in children with kidney disease. *Semin Nephrol.* 2018;38:298-313, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.02.009>.
3. Wang F, Xiong R, Feng S, Lu X, Li H, Wang S. Association of circulating levels of ADMA with carotid intima-media thickness in patients with CKD: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43:25-33, <http://dx.doi.org/10.1159/000486743>.
4. Hsu CN, Lu PC, Lo MH, Lin IC, Tain YL. The association between nitric oxide pathway, blood pressure abnormalities, and cardiovascular risk profile in pediatric chronic kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20:5301, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20215301>.
5. Heo KS, Fujiwara K, Abe J. Disturbed-flow-mediated vascular reactive oxygen species induce endothelial dysfunction. *Circ J.* 2011;75:2722-30, <http://dx.doi.org/10.1253/circj.cj-11-1124>.
6. Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, Bellien J, Burtsey S, Frimat M, et al. Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:87-108, <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-018-0098-z>.
7. Zhang Y, Zhang H, Li P. Cardiovascular risk factors in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32:699-705, <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2018-0382>.
8. Querfeld U, Schaefer F. Cardiovascular risk factors in children on dialysis: An update. *Pediatr Nephrol.* 2020;35:41-57, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-018-4125-x>.
9. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al., Conference Participants. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1823-38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1017>.
10. Hussein G, Bughdady Y, Kandil ME, Bazaraa HM, Taher H. Doppler assessment of brachial artery flow as a measure of endothelial dysfunction in pediatric chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:2025-30, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0874-2>.
11. Khandelwal P, Murugan V, Hari S, Lakshmy R, Sinha A, Hari P, et al. Dyslipidemia, carotid intima-media thickness and endothelial dysfunction in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:1313-20, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-016-3350-4>.

12. Lilien MR, Koomans HA, Schröder CH. Hemodialysis acutely impairs endothelial function in children. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:200–4, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-004-1718-3>.
13. Rodríguez-Miguel P, Seigler N, Harris RA. Ultrasound assessment of endothelial function: A technical guideline of the flow-mediated dilation test. *J Vis Exp*. 2016;110, <http://dx.doi.org/10.3791/54011>, 54011540210.
14. Becker P, Carney LN, Corkins MR, Monczka J, Smith E, Smith SE, et al., Academy of Nutrition and Dietetics; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). *Nutr Clin Pract*. 2015;30:147–61, <http://dx.doi.org/10.1177/0884533614557642>.
15. Cole T, Bellizzi M. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ*. 2000;320:1240, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240>.
16. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140:e20171904, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2017-1904>.
17. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: WHO; 2011 [consultado 30 May 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM.11.1_eng.pdf?ua=1
18. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:713–35, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.416>.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—Mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2017;7:1–59, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>.
20. Poulidakos D, Ross L, Recio-Mayoral A, Cole D, Andoh J, Chitalia N, et al. Left ventricular hypertrophy and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:56–61, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jet120>.
21. Youssef DM, Gomaa MA, El-Akhras A, Tolba SAR, Abd Allah GM, Daoud O, et al. Brachial artery flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Iran J Kidney Dis*. 2018;12:331–40.
22. Kosmeri C, Siomou E, Vlahos AP, Milonis H. Review shows that lipid disorders are associated with endothelial but not renal dysfunction in children. *Acta Paediatr*. 2019;108:19–27, <http://dx.doi.org/10.1111/apa.14529>.
23. Lilien MR, Stroes ES, Roodt JO, de Jongh S, Schroder CH, Koomans HA. Vascular function in children after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:68491, <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2003.50131>.
24. Tomiyama C, Carvalho AB, Higa A, Jorgetti V, Draibe SA, Canziani ME. Coronary calcification is associated with lower bone formation rate in ERC patients not yet in dialysis treatment. *J Bone Miner Res*. 2010;25:499–504, <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090735>.
25. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Boutouyrie P, Metivier F, de Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1827–35, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007050622>.
26. Barreto DV, Barreto FC, Carvalho AB, Cuppari L, Draibe SA, Dalboni MA, et al. Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: A prospective study. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:1139–50, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.06.024>.
27. García-Bello JA, Gómez-Díaz RA, Contreras-Domínguez A, Talavera JO, Mondragón-González R, Sanchez-Barbosa L, et al. Carotid intima media thickness, oxidative stress, and inflammation in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:273–81, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-013-2626-1>.
28. Lunyera J, Scialla JJ. Update on chronic kidney disease mineral and bone disorder in cardiovascular disease. *Semin Nephrol*. 2018;38:542–58, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.08.001>.
29. Maltese G, Psefteli PM, Rizzo B, Srivastava S, Gnudi L, Mann GE, et al. The anti-ageing hormone klotho induces Nrf2-mediated antioxidant defences in human aortic smooth muscle cells. *J Cell Mol Med*. 2017;21:621–7, <http://dx.doi.org/10.1111/jcmm.12996>.
30. Chitalia N, Ismail T, Tooth L, Boa F, Hampson G, Goldsmith D, et al. Impact of vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients. *PLoS One*. 2014;9:e91363, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0091363>.
31. Levin A, Tang M, Perry T, Zalunardo N, Beaulieu M, Dubland JA, et al. Randomized controlled trial for the effect of vitamin D supplementation on vascular stiffness in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1447–60, <https://doi.org/10.2215/CJN.10791016>.
32. Kumar V, Yadav AK, Lal A, Kumar V, Singhal M, Billot L, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation on vascular function in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:31008, <https://doi.org/10.1681/ASN.2017010003>.
33. Singh S, Grabner A, Yanucil C, Schramm K, Czaya B, Krick S, et al. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;90:985–96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.05.019>.
34. Kritmetapak K, Pongchaiyakul C. Parathyroid hormone measurement in chronic kidney disease: From basics to clinical implications. *Int J Nephrol*. 2019;2019:5496710, <http://dx.doi.org/10.1155/2019/5496710>.
35. Karbach S, Wenzel P, Waisman A, Munzel T, Daiber A. eNOS uncoupling in cardiovascular diseases—The role of oxidative stress and inflammation. *Curr Pharm Des*. 2014;20:3579–94, <http://dx.doi.org/10.2174/13816128113196660748>.
36. Honda A, Tahara N, Nitta Y, Tahara A, Igata S, Bekki M, et al. Vascular inflammation evaluated by [18F]-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography is associated with endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:1980–8, <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307293>.
37. Han KH, Hong KH, Park JH, Ko J, Kang DH, Choi KJ, et al. C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1-Mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes. *Circulation*. 2004;109:2566–71, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131160.94926.6E>.
38. Obradovic MM, Trpkovic A, Bajic V, Soskic S, Jovanovic A, Stanimirovic J, et al. Interrelatedness between C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53:29–34, <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2014-0590>.
39. Barton M. Prevention and endothelial therapy of coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:226–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2013.05.005>.
40. Batko K, Krzanowski M, Gajda M, Dumnicka P, Fedak D, Wozniowiczka K, et al. Endothelial injury is closely related to osteopontin and TNF receptor-mediated inflammation in end-stage renal disease. *Cytokine*. 2019;121:154729, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2019.05.016>.