



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
MEDICAS, ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD**

**“GROSOR INTIMA-MEDIA Y RIGIDEZ DE LA CAROTIDA EN  
NIÑOS CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA: ESTRÉS  
OXIDATIVO E INFLAMACION”**

**MODALIDAD DE GRADUACION:  
TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA:  
DR. JUAN ANTONIO GARCIA BELLO**

**TUTORES: DRA. RITA ANGÉLICA GÓMEZ DÍAZ  
DR. NIELS WACHER RODARTE  
ENTIDAD DE ADSCRIPCION: FACULTAD DE MEDICINA**

**MEXICO DF, MARZO DE 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



## INDICE

Resumen.....	1
Marco teórico.....	3
Planteamiento del problema.....	21
Preguntas de investigación.....	23
Hipótesis.....	25
Objetivos.....	27
Material y métodos:	
Diseño del estudio.....	29
Población de estudio.....	29
Criterios de selección.....	29
Descripción general del estudio.....	31
Especificación de las variables.....	33
Tamaño de la muestra.....	59
Plan de análisis estadístico.....	61
Cronograma.....	63
Aspectos éticos.....	65
Resultados.....	69
Discusión.....	81
Conclusiones .....	93
Bibliografía.....	95
ANEXOS.....	111

**INDICE DE TABLAS Y FIGURAS:**

<b>Tabla 1.</b> Características de los pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica	70
<b>Tabla 2.</b> Características de los pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica	72
<b>Tabla 3.</b> Regresión lineal múltiple del cIMT en los pacientes con enfermedad renal crónica	75
<b>Tabla 4.</b> Regresión logística de la probabilidad de tener un cIMT > Pc 75 en los pacientes con enfermedad renal crónica	76
<b>Tabla 5.</b> Regresión lineal múltiple del cIMT en los pacientes en diálisis	77
<b>Tabla 6.</b> Regresión logística de la probabilidad de tener un cIMT > Pc 75 en los pacientes en diálisis	77
<b>Tabla 7.</b> Regresión lineal múltiple del Einc en los pacientes con enfermedad renal crónica	79
<b>Tabla 8.</b> Regresión logística de la probabilidad de tener un Einc > Pc 75 en los pacientes con enfermedad renal crónica	80
<b>Tabla 9.</b> Regresión lineal múltiple del Einc en los pacientes en diálisis	80

<b>Figura 1.</b> Correlación del cIMT con el fósforo	73
<b>Figura 2.</b> Correlación del cIMT con el producto Ca x P	73
<b>Figura 3.</b> Correlación del cIMT con iPTH	73
<b>Figura 4.</b> Correlación del cIMT con el producto Ca x P en los pacientes en diálisis	73
<b>Figura 5.</b> Correlación del Einc con el producto Ca x P en los pacientes prediálisis	78
<b>Tabla 1-A.</b> Características de los pacientes prediálisis	123
<b>Tabla 2-A.</b> Características de los pacientes prediálisis	124
<b>Tabla 3-A.</b> Correlación de las variables con el cIMT en los pacientes con enfermedad renal crónica	125
<b>Tabla 4-A.</b> Correlación de las variables con el cIMT en los pacientes prediálisis	126
<b>Tabla 5-A.</b> Correlación de las variables con el cIMT en los pacientes en diálisis	127
<b>Tabla 6-A.</b> Características de los pacientes con enfermedad renal crónica de acuerdo a la distribución percentilar del cIMT	128
<b>Tabla 7-A.</b> Características de los pacientes en diálisis de acuerdo a la distribución percentilar del cIMT	129

<b>Tabla 8-A.</b> Características de los pacientes con enfermedad renal crónica de acuerdo a la distribución percentilar del cIMT	130
<b>Tabla 9-A.</b> Correlación de las variables con el Einc de los pacientes con enfermedad renal crónica	131
<b>Tabla 10-A.</b> Correlación de las variables con el Einc en los pacientes en diálisis	132
<b>Tabla 11-A.</b> Correlación de las variables con el Einc en los pacientes prediálisis	133
<b>Tabla 12-A.</b> Características de los pacientes con enfermedad renal crónica de acuerdo a la distribución percentilar del Einc	134
<b>Tabla 13-A.</b> Características de los pacientes en diálisis de acuerdo a la distribución percentilar del Einc	134
<b>Tabla 14-A .</b> Características de los pacientes con enfermedad renal crónica de acuerdo a la distribución percentilar del Einc	135
<b>Tabla 15-A.</b> Características de los pacientes en diálisis de acuerdo a la distribución percentilar del Einc	136

## **RESÚMEN**

### **“GROSOR INTIMA-MEDIA Y RIGIDEZ DE LA CAROTIDA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC): ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACION”**

**INTRODUCCION.** La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en pacientes con ERC. Además de los factores de riesgo cardiovascular “tradicionales” se han propuesto otros factores: inflamación, estrés oxidativo e hiperhomocisteinemia. El ultrasonido (US) vascular es un método de relativo bajo costo útil en la detección de ECV temprana con la medición del grosor íntima media de la carótida (cIMT) y la rigidez arterial por distintos métodos, entre ellos, el módulo de incremento de la elasticidad (Einc).

**OBJETIVO.** Medir la magnitud de la asociación entre las concentraciones de los mediadores de inflamación, estrés oxidativo y antioxidación, con el cIMT y el Einc, en pacientes pediátricos con ERC.

**MATERIAL Y METODOS.** Diseño: Transversal analítico. Se estudiaron 134 niños de 6 a 17 años atendidos en Nefropediatría de las UMAE Hospital General CMR y Hospital de Pediatría del CMN SXXI. Se registraron las medidas antropométricas, signos vitales y parámetros bioquímicos. Se realizó ultrasonido Doppler carotideo bilateral con un equipo de alta resolución con imágenes en modo-B, con transductor lineal (7-12 MHz) y software para estudios vasculares en población pediátrica, así como PTH intacta, CRP de alta sensibilidad (hs-CRP), IL-6 e IL-1, TNF alfa, glutatión reducido (GSH), malondialdehído (MDA), óxido nítrico (NO), y homocisteína. Para el análisis se utilizó prueba t de student o U de Mann Whitney, Xi cuadrada o prueba exacta de Fisher y modelos de regresión lineal múltiple y regresiones logísticas. Se compararon los pacientes de acuerdo al cIMT y Einc menor o mayor al Pc 75. Se consideraron significativos valores de p menores a 0.05.

**RESULTADOS.** Fueron 66 (49.3%) mujeres, 39 (29.1%) en estadios 2 a 4 de ERC, 42 (31.3%) en HD, y 53 (39.6%) en diálisis peritoneal automatizada (DP), con tiempo de evolución de 26 meses (1-205), cIMT promedio fue de  $0.528 \pm 0.089$  mm y Einc de  $0.174 \pm 0.121$  kPax10 al cubo. Presentaron desnutrición 64.2%, sobrepeso u obesidad 9%, hipertensión arterial 48.5%, anemia 60.4%, hipoalbuminemia 27.6%, hipertrigliceridemia 75%, HDL-C baja 44%, LDL-C elevada 29.1%, Ca x P elevado 9.7%, iPTH baja 12.7%, iPTH elevada 47%. Según la forma de tratamiento: (prediálisis, diálisis y hemodiálisis) se observaron diferencias significativas en el tiempo en tratamiento sustitutivo (p menor a 0.001), zslMC (p=0.026); TAM (p=0.026); hemoglobina (p menor a 0.001); albúmina (p menor a 0.001), TGL (p=0.001), LDL-C (p=0.045); CaxP (p=0.010); iPTH (p menor a 0.001), GSH (p=0.001), NO (p=0.003), homocisteína (p=0.036) y cIMT (p menor a 0.001). Se encontró correlación negativa del cIMT (mm) con las concentraciones de P (r -0.19, p=0.028) y el producto CaxP (r -0.26, p= 0.002); y positiva con iPTH (r 0.19, p= 0.024). Después de ajustar para potenciales confusores: el estadio 5 de ERC en DP y en HD (B= 0.064, p= 0.026 y B= 0.111, p menor a 0.001) y el producto Ca x P (B= -0.002, p= 0.015) fueron predictores independientes del cIMT (R cuadrado de 0.296). Tuvieron mayor riesgo de cIMT mayor al Pc 75 los pacientes con HD (OR 57.06; IC95% 3.12, 104.06), hipoalbuminemia (OR 4.10; IC95% 1.02, 16.43) e iPTH elevada (OR 4.25, IC95% 1.22, 14.81). En los pacientes en diálisis el estadio 5 de ERC en HD (B= 0.068, p= 0.010), LDL-C (B= 0.001, p= 0.048) y GSH (B= -0.0001, p= 0.041) fueron los predictores independientes del cIMT (R cuadrado de 0.204); y tuvieron mayor riesgo de cIMT mayor al Pc 75 los pacientes con HD (OR 6.60; IC95% 1.44, 30.15), hipoalbuminemia (OR 4.86; IC95% 1.00, 23.58) e iPTH elevada (OR 4.98, IC95% 1.87, 28.34). Las concentraciones bajas y altas de iPTH estuvieron asociadas con Einc y representaron un mayor riesgo de un Einc mayor al Pc 75 (OR 1.08; IC95% 1.01, 8.63 y OR 1.56; IC95% 1.04, 21.86 respectivamente). En los pacientes en diálisis Einc estuvo asociado de manera inversa a GSH. En los pacientes prediálisis Ca x P estuvo correlacionado con Einc y fue predictor independiente del mismo (B= 0.001, p= 0.009).

**CONCLUSIONES.** El cIMT y el Einc, son marcadores no invasivos de riesgo cardiovascular y estuvieron asociados, en nuestros pacientes pediátricos con ERC estadios 2 a 5, a factores de riesgo tradicionales como el producto Ca x P, iPTH, hipoalbuminemia, y LDL-C incrementados, así como a la disminución en los valores de GSH y al tratamiento con HD.





## **MARCO TEORICO:**

### **Enfermedad Renal Crónica**

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema de salud pública alrededor de todo el mundo y su incidencia y prevalencia van en aumento, con un incremento también en sus costos. La ERC puede ser diagnosticada en etapas tempranas y su adecuado tratamiento puede retrasar la progresión a la falla terminal. Al momento, las guías K/DOQI definen la ERC como el “daño renal por más de tres meses definido por anomalías estructurales o funcionales con o sin disminución de la velocidad de filtrado glomerular (VFG) manifestadas ya sea por anomalías histopatológicas o con la presencia de marcadores de daño incluidas anomalías en la composición de la sangre o de la orina, o de las pruebas de imagen; o como VFG menor de 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC por más de tres meses con o sin daño renal”. (1)

Las manifestaciones clínicas de la ERC están relacionadas con el grado de pérdida de la función renal, la cual tiende a empeorar con el tiempo, por lo que el riesgo de factores pronósticos adversos se incrementa con el tiempo al igual que la gravedad de la enfermedad. La progresión del daño renal se clasifica, según la VFG de la siguiente manera:

(1)

Estadio 1: Daño renal con VFG > a 90 mL/min/1.73 metros cuadrados de superficie corporal (m<sup>2</sup>SC)

Estadio 2: Daño renal con disminución leve de la VFG de 60 a 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC

Estadio 3: Disminución moderada de la VFG de 30 a 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC

Estadio 4: Disminución severa de la VFG de 15 a 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC

Estadio 5: Falla renal con VFG menor de 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC

Datos de la USRDS sugieren que los niños de 0 a 19 años constituyen el 1% de los pacientes que se dializan conocidos en USA. Entre 1998 y 2000 había, en promedio, 2199 niños cada año en diálisis crónica. Según datos del USRDR en 2007, tan solo en Estados Unidos, 1245 niños, 14.5 por millón de habitantes, iniciaron tratamiento sustitutivo para ERC terminal (ERCT) y 7209 niños, 84.6 por millón de habitantes se encontraban recibiendo dicho tratamiento (2, 3). En México no se dispone de estadísticas precisas que nos informen sobre la incidencia o prevalencia de ERC y la mayoría de los datos de los que disponemos son dispersos obtenidos a través de las estadísticas de algunas instituciones o regiones en particular, siendo la forma más frecuente de tratamiento sustitutivo de la función renal la diálisis peritoneal (DP) (4). Según datos del INEGI y de la Secretaría de Salud de 2008, hay más de 120 000 pacientes con ERC terminal, de los cuales 15 000 (el 12.5%) son niños. Del total de pacientes, 40 a 50 000 se encuentran en tratamiento dialítico y a esta cifra se agregan 11% más cada año. De todos los pacientes en tratamiento con diálisis, 80% se atienden en el IMSS. Tan sólo en 2008 hubo 1120 muertes por ERC en todos los grupos de edad. (5,6)

### **Enfermedad Cardiovascular en ERC**

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en pacientes con ERC. En adultos, según datos de USRDS de 1998 a 2000, 75.47 (42.2%) de las 178.9 muertes por cada 1000 pacientes en riesgo, tuvieron causas cardiovasculares en Estados Unidos y en 2007 el riesgo de falla cardíaca congestiva fue de 176 eventos por cada 1000 pacientes en estadios 3 a 5 de ERC. La mortalidad a un año de pacientes que sufrieron un infarto fue de 26% en pacientes sin ERC mientras que en aquellos que padecieron ERC en estadios 3-5 fue de 46%. Asimismo el costo de la atención médica después de un evento cardíaco fue de 6200 dólares en pacientes sin ERC, mientras que en aquellos que tenían ERC fue de 11 500 dólares (3).

Los adultos jóvenes con ERCT tienen 1000 veces más riesgo de morir por ECV que la población general (7). Como muchos de estos adultos jóvenes progresan hacia la ERCT durante la infancia, los factores de riesgo cardiovascular (RCV) propios de la enfermedad se desarrollan desde temprana edad. En 381 pacientes que tuvieron ERCT de diagnóstico en la infancia, la mortalidad fue 21 veces mayor que en la población sana (8). Por todo lo anterior, las guías K/DOQI sugieren que los niños que comiencen diálisis deben ser evaluados para la presencia de enfermedad cardíaca (disfunción ventricular y valvulopatías) usando ecocardiograma una vez que el paciente haya sido llevado a su peso seco, idealmente en los primeros tres meses del inicio de la diálisis, y que sean buscados factores tradicionales de riesgo cardiovascular tales como dislipidemias e hipertensión arterial (2).

En la población pediátrica en 2002, datos de USRDS muestran que la ECV fue la causa de la muerte de 8549 pacientes pediátricos en diálisis crónica, contribuyendo con el 27% de los casos de defunción (3). Matteucci y colaboradores estudiaron la prevalencia de ECV en 156 niños de 3 a 18 años de edad con ERC estadios 2 a 4 y observaron remodelación ventricular izquierda concéntrica en 10% e hipertrofia ventricular izquierda concéntrica y excéntrica en 12 y 21% de ellos respectivamente (8).

### **Factores de riesgo para ECV en ERC**

Se han identificado factores tradicionales de RCV en pacientes adultos con ERC como son la edad, el sexo masculino, hipertensión (HTA), diabetes (DM), dislipidemia, e inactividad física. A ellos se agregan los riesgos propios de la ERC como anemia, hipervolemia, hiperparatiroidismo, entre otros. De igual forma, factores propios de la misma modalidad de diálisis pueden aumentar este riesgo cardiovascular (9,10). Además de estos factores de riesgo, se han descrito “nuevos” factores de riesgo cardiovascular como el estrés oxidativo y la inflamación (11,12).

## **Inflamación y ECV en ERC**

Mientras que la inflamación crónica es un fenómeno frecuente en todos los pacientes con ERC, en Europa (13) y en Estados Unidos (14, 15) la prevalencia de inflamación parece ser menor en pacientes asiáticos (16, 17). Esto sugiere que, de alguna manera los patrones de inflamación pueden ser diferentes en las distintas razas y que factores genéticos y/o hábitos culturales (tales como el tipo de alimentación) pueden afectar la respuesta inflamatoria en los pacientes en diálisis. De hecho, las guías K/DOQI sugieren investigar el impacto de factores como la edad, el género, la actividad física, la dieta, la raza y los factores genéticos sobre la prevalencia de inflamación en la ERC (2).

Cuando se analizan los resultados de estudios en los que se busca la relación entre inflamación y ECV en adultos con ERC es necesario considerar que estos pacientes tienen comorbilidades para ECV como insuficiencia cardíaca congestiva, DM, cambios hormonales, edad, medicamentos, y tabaquismo. Ya que los niños son ajenos a estos factores de riesgo, los pacientes pediátricos son una población en la cual pueden estudiarse mejor los posibles mecanismos y medir los marcadores del riesgo cardiovascular en ERC y ERCT como la inflamación y el estrés oxidativo. Aún son escasos los estudios que hayan investigado cual es el papel de la inflamación y el estrés oxidativo sobre la presencia de enfermedad cardiovascular en los niños con ERC, sobre todo en pacientes en etapas tempranas de la enfermedad, además de los factores de riesgo tradicionales que han sido ampliamente estudiados.

1.- La Proteína C Reactiva (CRP) es una proteína no glicada producida por los hepatocitos humanos en respuesta a la infección, inflamación, o daño tisular. Está compuesta de cinco subunidad unidas de manera no covalente que forman una estructura pentagonal simétrica con un peso molecular de 105 000 Da. La CRP se encuentra presente en niveles muy bajos en la población normal. Actualmente están disponibles varios métodos para la determinación de la CRP, siendo los más comúnmente usados el inmunturbidimétrico y el

inmunofelométrico que, aunque son útiles en el monitoreo de las infecciones, tienen menos utilidad para evaluar el riesgo cardiovascular. En contraste, la mayoría de los estudios que han encontrado relación entre los niveles de CRP y la enfermedad cardiovascular usan la determinación de CRP de alta sensibilidad (hs-CRP) (18). Desde el primer reporte de Bergström y colaboradores (19) de una asociación entre los valores elevados de CRP y una mortalidad incrementada, varios grupos han reportado resultados muy similares tanto en pacientes en hemodiálisis (15, 20) como en diálisis peritoneal (21, 22). Los hallazgos sugieren que la CRP es un índice objetivo preciso de actividad inflamatoria y que refleja con precisión la generación de citoquinas proinflamatorias, tales como Interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleucina 6 (IL 6) y Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). De manera concordante, el incremento de las concentraciones de citoquinas proinflamatorias se ha asociado a un incremento en la mortalidad de pacientes que inician diálisis (23). Los niveles elevados de CRP son un predictor de la presencia de calcificaciones vasculares (24).

Numerosos estudios han demostrado que CRP es importante en la patogénesis de la enfermedad vascular: CRP estimula la producción de endotelina 1 de IL-6 de las células endoteliales, para sobre expresar moléculas de adhesión tales como ICAM-1 y E selectina, y estimula la liberación de proteína quimio táctica de los monocitos de tipo 1 que facilita la migración leucocitaria (25-27). CRP facilita la apoptosis de las células endoteliales secundario a inhibición de la producción de óxido nítrico que induce en ellas, también bloquea la angiogénesis. CRP induce una potente sobreexpresión de factor nuclear B, del receptor de tipo 1 de angiotensina en las células musculares de los vasos y estimula al músculo liso vascular para migración y proliferación, así como para la formación de neo-íntima y la producción de especies reactivas de oxígeno (28, 29). Finalmente, al parecer, por un lado CRP provoca sobreexpresión de proteínas inhibidoras del complemento y protege a las células endoteliales de daño celular mediado por esta vía; sin embargo, por otro lado,

puede activar el sistema del complemento y estar involucrada en la formación de células espumosas, las cuales promueven la aparición de lesiones de aterosclerosis (30, 31).

2.- La Intreleucina-6 (IL-6) es una citocina que actúa en la inmunidad innata y en la adaptativa. La sintetizan los fagocitos mononucleares, las células endoteliales vasculares, los fibroblastos y otras células en respuesta a microorganismos y otras citocinas, sobre todo IL-1 $\beta$  y TNF. También se sintetiza en algunos linfocitos T activados. Ejerce varias acciones: estimula la síntesis de proteínas de la fase aguda por los hepatocitos, estimula la producción de neutrófilos a partir de sus progenitores en la médula ósea, habitualmente en coordinación con los factores estimuladores de colonias, estimula el crecimiento de los linfocitos B que se han diferenciado en productores de anticuerpos y puede actuar como factor de crecimiento para células plasmáticas neoplásicas y de hibridomas productores de anticuerpos monoclonales que derivan de los mielomas. (32). En pacientes con enfermedad renal con diálisis peritoneal y con hemodiálisis, los niveles séricos de IL 6 han demostrado ser superiores que la CRP para predecir el pronóstico a largo plazo (23, 33).

3.- El Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) es el principal mediador de la respuesta inflamatoria aguda a las bacterias gram negativas y otros microorganismos infecciosos y es responsable de muchas de las complicaciones de las infecciones graves. La principal fuente de producción celular son los linfocitos T estimulados por antígenos, los linfocitos NK y los mastocitos también pueden secretar esta proteína. El interferón gamma aumenta la síntesis de TNF $\alpha$  en los macrófagos estimulados por lipopolisacáridos (LPS). En los fagocitos mononucleares TNF $\alpha$  se sintetiza en forma de una proteína de membrana de tipo II no glucosilada con un extremo amino intracelular y un extremo carboxílico extracelular grande. El TNF $\alpha$  de membrana se expresa como un homotrímero y es capaz de unirse a un tipo de receptor de TNF (TNF-RII). Su principal función biológica consiste en estimular la atracción de neutrófilos y monocitos hacia las zonas de infección y activar estas células para erradicar los microorganismos. (32)

## Estrés oxidativo y ECV en ERC

No es posible aislar los fenómenos de inflamación y estrés oxidativo ya que se producen de manera simultánea durante el transcurso de la vida diaria. En relación al estrés oxidativo, las especies reactivas del oxígeno son importantes en la patogenia de diferentes enfermedades, incluido el riesgo cardiovascular en el daño renal. Durante el metabolismo aerobio se generan constantemente pequeñas cantidades de sustancias reactivas de oxígeno (ROS), incluyendo radicales hidroxilo (OH), aniones superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), y peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), como respuesta a estímulos externos e internos. Sin embargo, altas dosis o una eliminación inadecuada de ROS dan lugar a estrés oxidativo, que puede causar grave disfunción metabólica y daño a macromoléculas. Una de las consecuencias del estrés oxidativo es la peroxidación lipídica, cuya prevención es esencial en todos los organismos aerobios, ya que los productos derivados de este proceso pueden interactuar con el DNA y son potencialmente mutágenos. Los epóxidos formados pueden reaccionar espontáneamente con centros nucleofílicos en la célula o unirse a los ácidos nucleicos (DNA y RNA) y esta reacción puede dar lugar a citotoxicidad. Existen una gran variedad de sistemas de defensa antioxidante tanto enzimáticos como no enzimáticos, que se coordinan cooperativamente y protegen al organismo de los riesgos que conlleva el estrés oxidativo. Entre ellos destacan las actividades enzimáticas superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPX) y catalasa (CAT); además del ácido ascórbico (vitamina C), alfa-tocoferol (vitamina E), glutatión reducido (GSH), beta-caroteno, vitamina A, flavonoides y ácidos fenólicos. El desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno, puede afectar los diferentes procesos esenciales del paciente con ERC (34).

El estrés oxidativo se define como el daño tisular resultante del desequilibrio entre una excesiva generación de compuestos oxidantes y una deficiente defensa por parte de los mecanismos antioxidantes. La generación de compuestos oxidantes es importante como



parte de los mecanismos de defensa contra los micro organismos invasores o las células neoplásicas, así como para la reparación de los tejidos, la curación y la remodelación tisular (35). Sin embargo una activación inadecuada del estrés oxidativo lleva a daño vascular y su progresión a aterosclerosis. Esta amplificación de la aterosclerosis ocurre principalmente por daño directo a los componentes celulares, llevando a disfunción celular, envejecimiento y apoptosis por activación de vías de señalización. (36).

Los compuestos oxidantes, tales como las especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno, son llamadas reactivas debido a su naturaleza inestable y la forma como interactúan con otras moléculas alrededor. Tanto enzimas vasculares como no vasculares pueden generar ROS, y la oxidasa de fosfatasa de nicotinamida adenina dinucleótido (NADPH) en particular juega un papel central en su generación. Además la lipooxigenasa, xantinoxidasa, sintetasa no acoplada de óxido nítrico y una cadena respiratoria mitocondrial disfuncional pueden producir estrés oxidativo (34). La liberación de un ROS puede llevar a la producción de otras a través de reacciones en cadena. Las ROS son generadas a través de la reducción univalente de oxígeno ( $O_2$ ). Después de la exposición a un estímulo tanto los polimorfonucleares como los monocitos macrófagos son activados y, como resultado, incrementan su consumo de  $O_2$  (35). Este  $O_2$  va a ser reducido entonces a anión superóxido ( $O_2^-$ ) por el sistema NADPH oxidasa. El  $O_2^-$  va a ser convertido, entonces en peróxido de oxígeno ( $H_2O_2$ ), que es altamente inestable, tanto por dismutación del  $O_2^-$  como por reducción directa. Tanto  $O_2^-$  como  $H_2O_2$  van a ser precursores de oxidantes más poderosos aún. La producción de todos estos oxidantes inactiva al óxido nítrico (NO), disminuyendo su disponibilidad. También llevan a la formación de peroxinitrito, que no sólo es citotóxico sino que también es responsable de un incremento en la agregación plaquetaria y de vasoconstricción. El  $O_2^-$  interactúa con NO para formar derivados nitrogenados altamente tóxicos, mientras que el  $H_2O_2$  reacciona con el hierro intracelular para formar radicales hidroxilo ( $OH^\cdot$ ). (37). Todos ellos ejercen un efecto central en el

proceso de degradación de los lípidos de las membranas, así como en la agregación proteica y en el daño al DNA. El  $H_2O_2$  es sustrato para que la mieloperoxidasa produzca oxidantes clorados como el ácido hipocloroso, otro potente antioxidante en moléculas de lípidos, proteoglicanos y otros componentes intracelulares. (34).

Los pacientes con ERC presentan un importante desequilibrio entre la actividad pro oxidante y anti oxidante, más aún, el estrés oxidativo parece incrementarse conforme disminuye el filtrado glomerular (38). Diferentes mecanismos pudieran explicar este incremento del estrés oxidativo en pacientes con ERC. Las características propias de los adultos con ERC tales como la edad avanzada, la diabetes mellitus, la hipertensión los pueden predisponer a ello. Los pacientes que padecen ERC en etapas avanzadas antes de la diálisis dado que reciben menores cantidades de vegetales y frutas frescas pueden disminuir su ingesta de vitamina C. (35). Cada sesión de hemodiálisis induce estrés oxidativo, con la generación de ROS en la superficie de las membranas de los dializadores por la activación de los polimorfonucleares debido a bioincompatibilidad. Las concentraciones de vitamina E también se han encontrada bajas, pero su insuficiencia para proteger a las lipoproteína de baja densidad (LDL) contra la oxidación en pacientes con ERC parece ser dependiente de la deficiencia de vitamina C comentada. Otros mecanismos de defensa como la superoxidodismutasa cobre-zinc y la de manganeso también han demostrado estar sub reguladas en pacientes con ERC. (39).

En pacientes con ERC la inflamación es otra causa importante de aumento en el estrés oxidativo, con factores tales como la malnutrición, la sobrecarga hídrica crónica y la disfunción autonómica siendo algunos de los factores implicados en el incremento del estado inflamatorio en la ERC. La activación de los polimorfonucleares es una característica bien reconocida en los pacientes con ERC, con una bien documentada asociación entre la disfunción renal y los diferentes mediadores de inflamación como CRP, IL-6,  $TNF\alpha$  y fibrinógeno, sugiriendo que la ERC es un estado de inflamación crónica de bajo grado (40).

La mieloperoxidasa es generada en respuesta a la activación de los polimorfonucleares y puede disparar la activación de ROS y la inactivación de NO.

El estrés oxidativo y la inflamación producen daño endotelial debido a la producción excesiva de ROS. Las moléculas de LDL-colesterol son fácilmente oxidadas cuando hay estrés oxidativo. Las moléculas de LDL oxidadas atacan ávidamente la íntima arterial y son también altamente aterogénicas, desencadenando respuesta inflamatoria en los vasos. Ello induce la expresión de moléculas de adhesión leucocitarias y la subsecuente unión de más células inflamatorias y su migración hacia el espacio subendotelial. La consecuencia de esto es disfunción endotelial, agregación plaquetaria, expresión de metaloproteinasas y trombogénesis. Con la acumulación progresiva de LDL oxidada, los macrófagos modulan su fenotipo, convirtiéndose en células espumosas. Las células espumosas son el principal componente de las marcas grasas que son el primer paso en la formación de placas ateromatosas, y desencadenan una reacción antigénica en los linfocitos T que, a su vez, va a incrementar la respuesta inflamatoria (41). También sabemos que el equilibrio normal entre la formación de NO y ROS se encuentra alterado en la aterosclerosis. NO es un antioxidante por sí mismo, al inhibir la activación de la xantina oxidasa y la NADPH oxidasa, mientras mantiene la homeostasis  $O_2^-/NO$ . Así, con más NO siendo convertido en peroxinitrito, ello lleva a una pérdida de NO normal lo cual compromete la función endotelial. La evaluación del estrés oxidativo en la clínica es difícil debido a que los radicales libres tienen una vida media muy corta (segundos). Existen actualmente marcadores más estables que tienen vidas medias más largas. Incluyen moléculas derivadas de la peroxidación lipídica y, de ellos, el malonildialdehído (medido como lipoperoxidación), Los isoprostanos F2, la glutatión peroxidasa (GSH) los anticuerpos de LDL oxidada y la dimetilarginina (ADMA) se encuentran particularmente implicados en pacientes con disfunción renal. Existen también marcadores de la actividad de los sistemas antioxidantes como la Vitamina E, vitamina C, glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa y catalasa (34). Es útil recordar

en este punto que una segunda línea protectora contra la oxidación está compuesta por elementos hidrofílicos hidrosolubles que incluyen la Vitamina C, la glutatión peroxidasa, la superoxidodismutasa (SOD) y la catalasa (CAT). SOD convierte  $O_2^-$  a  $H_2O_2$  y entonces CAT reduce el  $H_2O_2$  a agua (35) por lo que es de utilidad medirlos como prueba de la capacidad antioxidante del organismo. Por otro lado, se ha propuesto que la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (peroxidación lipídica) es un paso central en el inicio de la aterosclerosis (42). Existen suficientes datos que indican que estos compuestos oxidados están presentes en las lesiones aterosclerosas humanas (43). El malondialdehído (MDA) es el marcador individual más usado entre aquellos empleados para evaluar la peroxidación lipídica *in vivo* (44).

### **Daño vascular y ECV en ERC**

Si bien el daño endotelial es la consecuencia inicial de la inflamación y daño oxidativo de bajo grado persistentes en los pacientes con ERC. La progresión de este daño descrito a los vasos lleva, en etapas posteriores, a la pérdida de las propiedades elásticas de los vasos y a un engrosamiento de los mismos con la formación de placas de ateroma y calcificaciones, las cuales se encuentran presentes en ERC y ERCT y se piensa que contribuyen a la mortalidad cardiovascular en estos pacientes (45).

Estudios recientes en adultos con ERC y ERCT han puesto su atención en la identificación y determinación de la prevalencia de factores de riesgo de disfunción endotelial (DE) debido a que la DE puede ser un marcador temprano de aterosclerosis y, más aún, la DE puede observarse en los pacientes antes de que los cambios estructurales en las paredes de los vasos aparezcan. La relación entre estos dos fenómenos es complicada: muchos de los factores de riesgo que causan aterosclerosis también provocan DE y ambos pueden, de manera independiente o interactuando entre sí, causar ECV (46). La DE en adultos con ERC y ERCT se caracteriza por anomalías en la elasticidad de las arterias grandes (47).

Algunos marcadores de disfunción endotelial se encuentran asociados a mortalidad por ECV: los adultos con ERCT tiene niveles elevados de varias moléculas de adhesión como VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina cuando se comparan con controles sanos (48). Sin embargo, otro estudio demostró que no había relación entre los niveles séricos de CRP y la vasodilatación dependiente del endotelio (49).

### **Detección temprana del daño vascular en ERC**

Actualmente el ultrasonido (USG) de alta resolución se usa de manera creciente para evaluar de manera no invasiva la función endotelial y detectar evidencia anatómica temprana de aterogénesis en poblaciones de adultos y niños (50). El remodelamiento de las arterias grandes puede ser evaluado por la medición del engrosamiento de la íntima y media de las arterias carótidas comunes (cIMT), o de la aorta (51). Desde el inicio de los 90's la evaluación del engrosamiento de la íntima-media de las carótidas con ultrasonido en modo B de alta resolución surgido como una de las herramientas más poderosas para la evaluación de la aterosclerosis subclínica. Nuevos sistemas de ultrasonido con transductores de alta frecuencia permiten la identificación de la interfase entre el lumen y las capas íntima y media del vaso y por ello dan lugar a una realización más sencilla de la medición (52). El engrosamiento de la íntima-media de la carótida distal representa de manera precisa los hallazgos histológicos de engrosamiento de la misma (53). Aunque el cIMT varía con la edad, la raza y el sexo en adultos, los estudios que han investigado la relación entre estos factores en niños y adolescente no han demostrado con claridad esta asociación. En una serie de 160 niños sanos de entre 10 y 18 años de edad Sass y colaboradores no encontraron una correlación significativa entre la edad y el cIMT (54). En una población de niños sanos de entre 5 y 14 años, Ishizu y colaboradores demostraron correlación débil pero estadísticamente significativa ( $r= 0.39$ ) entre la edad y el cIMT (55). Jourdan y colaboradores encontraron una correlación débil ( $r= 0.15$ ) entre la edad y el cIMT

con una asociación apenas mayor entre en cIMT y el peso y el índice de masa corporal en niños sanos (56). Es de hacer notar que dado el estado común de desnutrición que presentan los pacientes con ERC como consecuencia tanto del desbalance entre anabolismo y catabolismo que impone la enfermedad, así como de las restricciones dietéticas parte del tratamiento de la misma, estos dos últimos factores se parecen poco a las que se presentan en niños sanos. Una de las brechas en el conocimiento actual es precisamente establecer la correlación el tamaño, el crecimiento y la raza en el cIMT (52).

Una valoración más global de las propiedades físicas del sistema arterial puede obtenerse de medir la rigidez arterial que se deriva de las complejas interacciones entre el desempeño ventricular, las propiedades físicas del sistema arterial y las características reológicas de la sangre (57). La rigidez arterial es una propiedad dinámica de la misma que es dependiente de la estructura y función vasculares y de la tensión arterial. Tres grupos de métodos no invasivos son usados típicamente para evaluar la rigidez arterial: (1º.) el análisis de la forma de la onda del pulso arterial, (2º.) el cálculo del cambio en el diámetro (y/o en el área) de una arteria respecto de la presión de distensión y (3º.) la medición de la onda del pulso (PWV). Independientemente de la técnica utilizada para medir la rigidez arterial, en niños la experiencia es limitada. Un aumento en la rigidez arterial se ha encontrado en niños con enfermedades que implican un alto riesgo cardiovascular como diabetes mellitus tipos 1 y 2 comparados con niños sanos. La distensibilidad arterial medida por ultrasonido se encuentra alterada en niños con historia familiar positiva de infarto al miocardio, en niños con niveles en sangre incrementados de colesterol LDL, con obesidad, con hipertensión arterial, hiperinsulinemia y diabetes mellitus tipo I. (52). Existen varias formas de evaluar la elasticidad vascular. La PWV es definida por la ecuación de Moens-Korteweg y  $PWV = \sqrt{(Eh/2pR)}$ , donde **E** es el módulo de Young de la pared arterial, **h** es el engrosamiento de la pared, **R** es el radio arterial al final de la diástole y **p** es la densidad de la sangre (58). Con el fin de medir otros parámetros de rigidez arterial, se aplican las fórmulas descritas

originalmente por Isnard y colaboradores: La Distensibilidad (DC)=  $2(\Delta D/D)/(SBP-DBP)$ , donde  $D$  es el diámetro diastólico y  $\Delta D$  el cambio en el diámetro de la arteria durante la sístole. La Rigidez se define por el módulo de incremento de la elasticidad ( $E_{inc}$ ).  $E_{inc}$  es un marcador de las propiedades intrínsecas del material de la pared de la arteria independiente de su geometría y es calculado usando la razón de el área de sección de corte de la luz (LCSA) =  $\pi(D/2)^2$  y el área de sección de corte de la pared: (WCSA)=  $\pi(D/2+cIMT)^2-\pi(D/2)^2$ , entonces,  $E_{inc} = 3(1+[LCSA/WCSA])/DC$  (59).

Aunque la PWV es método más conveniente para estudios epidemiológicos, las mediciones locales de la rigidez arterial, como la medición de  $E_{inc}$  son las más indicadas para el análisis de bases fisiopatológicas, farmacológicas y terapéuticas (60).

### **Detección de daño vascular en niños con ERC**

La búsqueda de datos de daño vascular en etapas tempranas con USG de alta resolución ha sido una preocupación de los nefrólogos que atienden niños. De igual forma, los factores de riesgo asociados a este daño vascular también han sido motivo de escrutinio en estudios que comprenden cantidades limitadas de pacientes pediátricos, la mayoría de los cuales, ya se encuentran en tratamiento con alguna forma de diálisis y/o trasplantados.

Lilien y colaboradores (61) compararon a 10 niños sanos y 10 niños en hemodiálisis para evaluar la función endotelial (como FMD) en ambos grupos y a su vez el efecto que tenía la sesión de hemodiálisis sobre los niños en tal tratamiento. Encontraron que la FMD era menor en los pacientes en HD antes de su sesión ( $6.0\pm 4.1\%$ ) respecto a los controles sanos ( $14.2\pm 5.8\%$ ) con  $p=0.002$ , y que esta FMD descendía aún más después de la sesión de HD ( $3\pm 1\%$ ) con  $p=0.003$ .

Poyrazoglu y colaboradores (62) investigaron la relación existente en cIMT y algunos factores de riesgo cardiovascular en niños y adultos jóvenes con ERCT por lo que evaluaron a 34 pacientes con ERCT (20 en DP y 14 en HD) y 20 controles sanos. Encontraron una correlación positiva significativa entre cIMT, el índice de la masa ventricular izquierda (LVMI) y la tensión arterial media (MBP), mientras que hallaron una correlación negativa significativa entre cIMT y PTH en sangre. En el análisis de regresión lineal múltiple sólo se encontró correlación positiva significativa entre cIMT y LVMI. Es de resaltar que estos autores no encontraron una diferencia significativa en el cIMT entre los pacientes en diálisis peritoneal (DP) y aquellos en hemodiálisis (HD).

Civilibal y colaboradores (63) analizaron cIMT, FMD y LVMI y su relación con marcadores de riesgo cardiovascular. Para ello incluyeron 39 niños con ERCT (15 en HD y 24 en DP) y 15 controles sanos a los cuales midieron parámetros antropométricos, tensión arterial; de laboratorio: creatinina, albúmina, hemoglobina, lípidos, calcio, fósforo, PTH íntegra (iPTH), homocisteína, hs-CRP; por USG midieron cIMT, FMD, además de LVMI. Encontraron que cIMT, LVMI, homocisteína, hs-CRP fueron significativamente mayores en los pacientes con ERC respecto a los controles sanos y que 28 de los 39 pacientes (72%) tenían cIMT > 2 SD de los valores normales para edad y género. También en este estudio la prevalencia de aumento en cIMT y LVMI no fue diferente entre los pacientes en HD y aquellos en DP pero FMD fue menor en pacientes en HD aunque no de manera significativa. En el análisis univariado FMD se correlacionó de manera negativa con el promedio del cIMT y la ingesta acumulada de calcitriol; el cIMT se correlacionó positivamente con la TA diastólica indexada, el colesterol total, el colesterol LDL, los triglicéridos, los niveles de homocisteína y la dosis acumulada de calcitriol; LVMI se correlacionó negativamente con la edad al inicio de la diálisis, la albúmina, hemoglobina y positivamente con TA sistólica, diastólica y media, el producto CaXP, homocisteína, calcitriol acumulado y la dosis acumulada de eritropoyetina; cIMT, FMD, LVMI no se relacionaron a los niveles séricos de hs-CRP. En el análisis de



regresión lineal el índice del promedio de la TA diastólica fue el único predictor independiente significativo de aumento en cIMT, así como lo fueron la TA sistólica y los niveles de hemoglobina para LVMI.

Litwin y colaboradores (64) se propusieron determinar el momento de inicio y el carácter de los cambios arteriales en niños de 10 a 20 años con diferentes estadios de ERC e identificar los factores de riesgo para arteriopatía temprana. Se registraron edad, género, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), tiempo desde el diagnóstico o inicio de diálisis o trasplante, TA, creatinina, DCr por fórmula de Schwartz, perfil de lípidos, Apo A, Apo B, homocisteína, proteína C reactiva, albúmina, calcio, fósforo, PTH, ingesta de calcitriol y de quelantes de fósforo en base a calcio. Se realizó USG de alta definición para medir cIMT e IMT en arteria femoral superficial (fsIMT) en 55 niños con ERC estadios 2 a 4, 37 estadio 5 en diálisis (19 en HD y 18 en DP) y 34 después de trasplante renal (TR). Los sujetos control fueron 270 niños sanos similares en edad y género. Comparados con los controles, el cIMT y el fsIMT estaban significativamente incrementados en todos los grupos de pacientes respecto a los controles sanos, pero de manera más importante en los pacientes en diálisis. El cIMT fue > al Pc 95 en 89% de los pacientes en cualquier forma de diálisis, en 61% en los pacientes prediálisis, y en 75% de los trasplantados. De nuevo la morfología arterial, la edad, los valores antropométricos y de laboratorio no fueron distintos entre los pacientes en DP y los de HD. El cIMT correlacionó de manera positiva con los productos CaXP previos, la dosis acumulada de quelantes de fósforo que contenían calcio y la dosis promedio de calcitriol recibida, y de manera negativa con los niveles séricos de albúmina. Cuando fueron evaluados sólo los pacientes prediálisis Apo A, Apo B, TA sistólica y CRP históricas y la actual mostraron asociación con cIMT, a diferencia del nivel de la función renal, el tiempo desde el diagnóstico o parámetros de metabolismo óseo que no mostraron asociación. En este estudio los autores no especifican en qué porcentaje de pacientes de cada uno de los estadios de la ERC se presentó un cIMT incrementado, lo cual deja abierta la posibilidad de

que incluso en estadios muy tempranos la magnitud de este engrosamiento sea ya importante.

En un estudio llevado a cabo en nuestro país, en la Ciudad de México, Chavarría y colaboradores (65) estudiaron a 60 pacientes pediátricos en alguna forma de diálisis encontrando que 29 tuvieron un cIMT incrementado, lo cual se asoció a un tiempo en diálisis mayor de dos años (OR 3.0, IC 95% 1.03, 8.73), a hipercalcemia (OR 3.37, IC 95% 1.88, 6.03), a mayor ingesta de calcitriol y al hecho de tener tratamiento con hemodiálisis (OR 15.97, IC 95% 4.5, 56.6).

No identificamos algún estudio que haya evaluado el efecto de los factores de riesgo cardiovascular tanto tradicionales como no tradicionales sobre el cIMT y que incluyera, además de pacientes en ambas modalidades de diálisis, pacientes en estadios más tempranos de la enfermedad (estadios 2 a 4). Después de la revisión de la literatura y haciendo una búsqueda exhaustiva (hasta antes del inicio del presente estudio) no encontramos estudios que evalúen el efecto de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales sobre un cIMT incrementado.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La ERC es una enfermedad cada más prevalente y costosa en todos los sistemas de salud del mundo, siendo la ECV, la principal causa de muerte en todos los grupos de edad. Los pacientes con ERC presentan mayor susceptibilidad a aterosclerosis que la población sin ERC de la misma edad y género. Además de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, existe un creciente interés por conocer el efecto de factores de riesgo no tradicionales como la inflamación, el estrés oxidativo y la hiperhomocisteinemia. Sin embargo, dichos factores de riesgo han sido estudiados por separado, en los diferentes estudios consultados; por lo que es de nuestro interés evaluar tanto factores de riesgo tradicionales como no tradicionales en nuestros pacientes pediátricos en etapas tempranas de la enfermedad, donde una intervención oportuna y adecuada podría contribuir a retrasar la aparición de la enfermedad cardiovascular.

El US Doppler vascular es una herramienta no invasiva, de relativo bajo costo, que tiene el potencial de identificar población de alto riesgo para enfermedad cardiovascular incluso en etapas tempranas, mediante la medición del grosor íntima media de las arterias carótidas y las diferentes mediciones de la rigidez vascular.

La utilización de estos métodos complementarios no invasivos como una estrategia para la búsqueda de nuevos marcadores tempranos de aterosclerosis nos permitirá evaluar su inclusión en la práctica clínica para la identificación temprana de anomalías vasculares y/o aterosclerosis en nuestros pacientes, incluso en estadios tempranos de ERC. Por lo anterior nos planteamos las siguientes:



## **PREGUNTAS DE INVESTIGACION**

En niños con ERC estadios 2 a 5 de los servicios de nefrología pediátrica de la UMAE HG del Centro Médico La Raza y de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN SXXI del IMSS:

¿Cuál es la magnitud de la asociación entre las concentraciones séricas de marcadores de inflamación (hs-CRP, TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ ) con los marcadores de aterosclerosis temprana (cIMT y Einc)?

¿Cuál es la magnitud de la asociación entre las concentraciones séricas de marcadores estrés oxidativo y antioxidantes (glutación reducido y malondialdehído), con los marcadores de aterosclerosis temprana (cIMT y Einc)?



## **HIPOTESIS**

En niños con ERC estadios 2 a 5 de los servicios de nefrología pediátrica de la UMAE HG del Centro Médico La Raza y de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN SXXI del IMSS:

Existe asociación (con  $r$  al menos de 0.27\*) entre las concentraciones séricas de marcadores de inflamación (hs-CRP, TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ ) con los marcadores de aterosclerosis temprana (cIMT y Einc)

Existe asociación (con  $r$  al menos de -0.35\*\*) entre las concentraciones séricas de marcadores estrés oxidativo y antioxidantes (glutación reducido y malondialdehído), con los marcadores de aterosclerosis temprana (cIMT y Einc)

\* = Valor de  $r$  encontrado por Prasad y col. (66) para la asociación de hs-PCR con el cIMT.

\*\* = Valor de  $r$  encontrado por Dursun y col. (67) para la asociación de SOD con el cIMT.





## **OBJETIVOS**

En niños con ERC estadios 2 a 5 de los servicios de nefrología pediátrica de la UMAE HG del Centro Médico La Raza y de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN SXXI del IMSS:

Medir la magnitud de la asociación entre las concentraciones séricas de marcadores de inflamación (hs-CRP medida por inmunoturbidimetría, TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  medidos por ELISA) con los marcadores de aterosclerosis temprana (cIMT y Einc medidos por US doppler vascular)

Medir la magnitud de la asociación entre las concentraciones séricas de marcadores de estrés oxidativo y antioxidantes (glutación reducido medido por la técnica de Beutler y malondialdehido medido por el método del ácido tiobarbitúrico), con los marcadores de aterosclerosis temprana (cIMT y Einc medidos por US doppler vascular)

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

En niños con ERC estadios 2 a 5 de los servicios de nefrología pediátrica de la UMAE HG del Centro Médico La Raza y de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN SXXI del IMSS:

1.- Medir el cIMT.

2.- Medir Einc

3.- Medir las concentraciones de marcadores de inflamación, de estrés oxidativo y antioxidantes.



## **MATERIAL Y METODOS:**

**DISEÑO:** Transversal analítico.

Por la intervención del investigador: observacional.

Por el tipo de recolección de información: prolectivo.

Por el número de mediciones: transversal.

## **POBLACION DE ESTUDIO:**

Se estudiaron niños de 2 a 16 años y 11 meses de edad con diagnóstico de ERC en estadios 2 a 5 de los servicios de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico La Raza y de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN SXXI del IMSS que cumplieron con los criterios de inclusión, desde la aprobación del protocolo por la CNIC hasta el 10 de octubre del 2012.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

Se incluyeron a pacientes del servicio de Nefrología pediátrica de la UMAE del Hospital General Centro Médico La Raza y de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN SXXI del IMSS que:

- Fueron derechohabientes con derechos vigentes
- Tuvieron edad de 2 a 16 años y 11 meses de edad
- Con diagnóstico de ERC en estadios 2 a 5

- Con al menos un mes de ser tratados con la modalidad actual: (ver definiciones operacionales)
- Cuyos padres autorizaron por escrito la aceptación a participar en el estudio.
- Que manifestaron por escrito, cuando fueron mayores de ocho años, al igual que sus padres, sus aceptación a participar en el estudio (Anexos 1 y 2)

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

No se incluyó a pacientes que:

- Padecieron ERC como consecuencia de alguna enfermedad reumática que cursara con vasculitis como Lupus eritematosos generalizado, poliarteritis nodosa, púrpura vascular aguda, o granulomatosis de Wegener
- Tuvieron evidencia clínica de algún foco infeccioso al momento de la toma de las muestra de laboratorio y/o del US o en la semana previa, valorado por el alumno de maestría o que hubieran sido sometidos a cirugía en el mes previo.
- Dislipidemia familiar conocida
- No cooperaran para la realización del Ultrasonido
- Pacientes que estuvieran tomando tratamiento con corticoesteroides o cualquier otro inmuno supresor

### **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:**

Desde la aprobación del protocolo y hasta el 10 de octubre del 2012, el alumno de maestría:

1. Acudió a las consultas de pacientes con Enfermedad Renal Crónica, de diálisis y de hemodiálisis de los servicios de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital General CM La Raza y del Hospital de Pediatría de la UMAE del Centro Médico Nacional SXXI, donde los médicos nefrólogos pediatras colaboradores detectaron posibles participantes (LMJ/SBL/AKA).
2. Evaluó a los posibles candidatos a participar en el proyecto para determinar si cumplían los criterios de selección (GBJA).
3. Para descartar la presencia de infección aguda el estudiante de maestría interrogó y examinó clínicamente a cada paciente buscando intencionadamente la presencia de fiebre con toma de temperatura axilar, la presencia de infecciones respiratorias con observación nasal, faríngea, auscultación de campos pulmonares, revisión abdominal con especial énfasis en la busca de infección en sitio de salida de catéter (en caso de pacientes que se dializaban por vía peritoneal o hemodializaban), la presencia de infecciones para ungueales o en cualquier otra localización (GBJA).
4. Les realizó historia clínica completa, que incluyó edad, peso, talla, tensión arterial, los cuales registró en la hoja de recolección de datos (GBJA) (Anexo 3).
5. Informó a los pacientes y sus padres de todos los procedimientos y aspectos éticos del estudio hasta que éstos manifestaron haberlos entendido, y los invitó a participar en el mismo (GBJA).
6. Solicitó el consentimiento informado a los padres o tutores y el asentimiento informado a los niños que por su edad lo pudieron otorgar (GBJA). (Anexo 1 y 2). En caso de aceptar participar:

7. Les programó en la siguiente semana de la entrevista una cita en la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional SXXI donde se tomaron muestras de laboratorio (DFM/HSD/MGR) y se hizo el ultrasonido vascular (CRA). Los pacientes se presentaron en ayuno de 8 a 12 horas.
8. Recabó, el mismo día de la entrevista, los últimos estudios de laboratorio realizados al paciente (hemoglobina, creatinina, depuración de creatinina, albúmina, perfil de lípidos, calcio, fósforo), en el sistema de Intralab, mismos que debían tener una antigüedad no mayor de una semana. (JAGB/LMJ/SBL/AKA).

En la cita en la UMAE Hospital de Cardiología del CMN SXXI:

9. Condujo al paciente al Servicio de Gabinetes donde presenció y auxilió en la realización del USG vascular (CAR), la cual se llevará a cabo siempre por el mismo médico, de manera cegada a las condiciones clínicas del paciente (CAR).
10. Una vez terminado el USG tomó muestra de sangre para la determinación de hs-CRP, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , GSH, MDA, NO y homocisteína. Las muestras fueron trasladadas de inmediato en un contenedor térmico a 4°C al laboratorio en un periodo no mayor a 10 minutos donde centrifugó las muestras, realizó alícuotas y guardó en refrigeración a menos 70 grados centígrados hasta su determinación posterior por los métodos propuestos (DFM/HSD/MGR).

## **ESPECIFICACION DE LAS VARIABLES:**

### **VARIABLES EN ESTUDIO:**

#### **Grosor íntima-media de las arterias carótidas (cIMT):**

**Definición conceptual:** El remodelamiento de las arterias grandes puede ser evaluado por la medición del engrosamiento de la íntima y media de las arterias carótidas comunes (cIMT), o de la aorta (51). Desde el inicio de los 90's la evaluación del engrosamiento de la íntima-media de las carótidas con ultrasonido en modo B de alta resolución surgió como una de las herramientas más poderosas para la evaluación de la aterosclerosis subclínica. Nuevos sistemas de ultrasonido con transductores de alta frecuencia permiten la identificación de la interfase entre el lumen y las capas íntima y media del vaso y por ello dan lugar a una realización más sencilla de la medición (52). El engrosamiento de la íntima-media de la carótida distal representa de manera precisa los hallazgos histológicos de engrosamiento de la misma (53).

**Definición operacional:** Se utilizó un equipo de ultrasonido Sonosite Micromaxx Fuji Film™, Japón) de alta resolución con software específico para estudios vasculares de tipo carotideo con transductor lineal de banda ancha de 7-12-MHz con imágenes en modo-B (tiempo real), Doppler color y Doppler dúplex espectral. Siempre se llevó a cabo por el mismo observador. La exploración extra craneal de las arterias carótidas comunes se realizó bilateralmente de acuerdo a las proyecciones antero-posteriores con el paciente en decúbito supino y con el cuello en extensión. Todos los estudios se realizaron siguiendo un protocolo predeterminado y estandarizado para las arterias carótidas derecha e izquierda, iniciando con vistas transversales y posteriormente se utilizaron imágenes de la pared posterior de las arterias carótidas comunes distales. La medición se realizó en el centímetro proximal del bulbo, en el bulbo y en el centímetro distal al bulbo de las arterias carótida derecha e



izquierda y se midió el grosor de las capas intima-media de la pared posterior de cada arteria, los valores detectados se consignaron en milímetros. Se obtuvieron imágenes de cada segmento carotideo común mediante la utilización de 2 ángulos en cada caso; oblicuo anterior (30° de la línea media) y lateral (100° de la línea media). Se identificó la pared posterior y se utilizó la función de acercamiento para amplificar la imagen de cada arteria y se midió la distancia existente entre la primera línea ecogénica y la segunda línea hipoecogénica relacionada con la capa superior de la túnica adventicia, la medición se realizó en diástole. A todas las exploraciones se les tomó fotografía y se almacenaron digitalmente en el disco duro del sistema del ultrasonido y a través del sistema de Ethernet. Las imágenes fueron analizadas posteriormente por el radiólogo experimentado con el programa QLAB 4.2.1 Advanced Ultrasound Quantification de Philips desarrollado para el análisis automático de imágenes ultrasonográficas, con la estandarización computarizada para la medición del grosor intima-media. Se tomó un promedio de las mediciones posteriores máximas en diástole de ambas carótidas y se promediaron, siendo este valor el que se consideró.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medida:** milímetros (mm)

**Rigidez arterial (Einc):**

**Definición conceptual:** Pérdida de la elasticidad vascular debido a factores como la edad y la arterioesclerosis. El incremento en la rigidez arterial es uno de los factores de riesgo de muchas enfermedades cardiovasculares. Einc es un marcador de las propiedades intrínsecas del material de la pared de la arteria independiente de su geometría (68).

**Definición operacional:** Se utilizó un equipo de ultrasonido Sonosite Micromaxx Fuji Film™, Japón) de alta resolución con software específico para estudios vasculares de tipo

carotideo con transductor lineal de banda ancha de 7-12-MHz con imágenes en modo-B (tiempo real), Doppler color y Doppler dúplex espectral. Para fines del protocolo se midió, en ayuno de 12 hs, en decúbito dorsal, los diámetros sistólico y diastólico de la arteria carótida derecha y, al mismo tiempo, la tensión arterial y se aplicaron las fórmulas descritas originalmente por Isnard y colaboradores: La Distensibilidad (DC)=  $2(\Delta D/D)/(SBP-DBP)$ , donde **D** fue el diámetro diastólico y  $\Delta D$  el cambio en el diámetro de la arteria durante la sístole. La Rigidez se definió como Einc y fue calculado usando la razón de el área de sección de corte de la luz (LCSA) =  $\pi(D/2)^2$  y el área de sección de corte de la pared: (WCSA)=  $\pi(D/2+cIMT)^2-\pi(D/2)^2$ , entonces,  $E_{inc} = 3(1+[LCSA/WCSA])/DC$  (59)

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Continua

**Unidad de medición:** Kilopascales por 10 al cubo (kPa $\times 10^3$ )

### **Proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP):**

**Definición conceptual:** La Proteína C Reactiva es una proteína no glucosilada producida por los hepatocitos humanos en respuesta a la infección, inflamación, o daño tisular. Está compuesta de cinco subunidades unidas de manera no covalente que forman una estructura pentagonal simétrica con un peso molecular de 105 000 Da. La CRP se encuentra presente en niveles muy bajos en la población normal. Actualmente están disponibles varios métodos para la determinación de la CRP, siendo los más comúnmente usados el inmunoturbidimétrico y el inmunofelométrico que, aunque son útiles en el monitoreo de las infecciones, tienen menos utilidad para evaluar el riesgo cardiovascular. En contraste, la mayoría de los estudios que han encontrado relación entre los niveles de CRP y la enfermedad cardiovascular usan la determinación de hs-CRP de alta sensibilidad (hs-CRP) (18)

**Definición Operacional:** Para propósito del estudio se refirió a la medición de proteína C reactiva de alta sensibilidad en sangre después de un ayuno de 8 a 12 horas por técnica de inmunoturbidimetría en equipo EVO de Roche™ (Japón) y se consideró su concentración en miligramos por litro.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Continua.

**Unidad de medición:** miligramos por litro (mg/L)

### **Interleucina 6 (IL-6):**

**Definición conceptual:** Es una citocina que actúa en la inmunidad innata y adaptativa. La sintetizan los fagocitos mononucleares, las células endoteliales vasculares, los fibroblastos y otras células en respuesta a microorganismos y otras citocinas, sobre todo IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ . También se sintetiza en algunos linfocitos T activados. Ejerce varias acciones: estimula la síntesis de proteínas de la fase aguda por los hepatocitos, estimula la producción de neutrófilos a partir de sus progenitores en la médula ósea, habitualmente en coordinación con los factores estimuladores de colonias, estimula el crecimiento de los linfocitos B que se han diferenciado en productores de anticuerpos y puede actuar como factor de crecimiento para células plasmáticas neoplásicas y de hibridomas productores de anticuerpos monoclonales que derivan de los mielomas (32).

**Definición operacional:** Para propósito del estudio se refirió a la medición de IL-6 en sangre después de un ayuno de 8 a 12 horas y se consideró su concentración en pico gramos por mililitro. Se analizó por técnica de ELISA tipo sándwich con un anticuerpo monoclonal doble (EIA) en equipo Multiskan EX de Labsystem™ (USA).

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Continua.

**Unidad de medición:** pico gramos por mililitro (pg/mL)

### **Factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ):**

**Definición conceptual:** Es el principal mediador de la respuesta inflamatoria aguda a las bacterias gram negativas y otros microorganismos infecciosos y es responsable de muchas de las complicaciones de las infecciones graves. La principal fuente de producción celular son los linfocitos T estimulados por antígenos, los linfocitos NK y los mastocitos también pueden secretar esta proteína. El interferón gamma aumenta la síntesis de TNF $\alpha$  en los macrófagos estimulados por lipopolisacáridos (LPS). En los fagocitos mononucleares TNF se sintetiza en forma de una proteína de membrana de tipo II no glucosilada con un extremo amino intracelular y un extremo carboxílico extracelular grande. El TNF $\alpha$  de membrana se expresa como un homotrímero y es capaz de unirse a un tipo de receptor de TNF (TNF-RII). Su principal función biológica consiste en estimular la atracción de neutrófilos y monocitos hacia las zonas de infección y activar estas células para erradicar los microorganismos (32).

**Definición operacional:** Niveles en sangre medidos después de ayuno de 8 a 12 horas. Se expresa en pico gramos por mililitro. Se analizó por técnica de ELISA tipo sándwich con un anticuerpo monoclonal doble (EIA) en equipo Multiskan EX de Labsystem™ (USA).

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Continua.

**Unidad de medición:** pico gramos por mililitro (pg/mL)

### **Interleucina 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ):**

**Definición conceptual:** La interleucina-1 (IL-1 $\beta$ ) es un miembro importante del grupo de las citoquinas pro inflamatorias. Pertenece a una supe familia de citoquinas relacionadas que lleva su nombre, de las cuales se conocen tres agonistas (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-18) y un antagonista del receptor (IL-1Ra). Las acciones biológicas de la IL-1 $\beta$  se basan en la inducción de genes que codifican para la cicloxigenasa tipo 2 (COX2), la fosfolipasa A tipo 2

(PLAT2) y la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS). Las consecuencias biológicas de esta inducción se traducen en una franca respuesta inflamatoria (32).

**Definición operacional:** Niveles en sangre medidos después de ayuno de 8 a 12 horas. Se expresaron en pico gramos por mililitro. Se utilizó la técnica de ELISA para las mediciones de estos marcadores, usando un inmunoensayo enzimático tipo “sándwich” con un anticuerpo monoclonal doble (EIA) en equipo Multiskan EX de Labsystem™ (USA).

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Continua.

**Unidad de medición:** pico gramos por mililitro (pg/mL)

### **Glutación reducido (GSH):**

**Definición conceptual:** En los eritrocitos y otros tejidos, la enzima glutación peroxidasa, que contiene selenio como un grupo prostético, cataliza la destrucción del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y de hidroxiperóxidos lípidos mediante la conversión de glutación reducido hacia su forma oxidada, lo que protege a los lípidos de membrana y a la hemoglobina contra la oxidación por peróxidos (69).

**Definición operacional:** La actividad de la glutación reducido se midió después de ayuno de 8 a 12 horas. La GSH-Px se encargó de degradar al terbutilhidroperóxido (t-BOOH) en presencia de GSH que fue consumido. El GSH remanente fue medido con el 5,5' ditiobis-(2-ácido nitrobenzoico) (DTNB). La mezcla de reacción contuvo GSH (Amresco), PBS (pH 7.0), EDTA, ácida de sodio y 250 µL de plasma y agua bidestilada para aforar a 4 mL. Tras la incubación a 37 °C durante cinco minutos, se añadió T-BOOH precalentado y se volvió a incubar. Al final de ese periodo se recuperó una alícuota y se le añadió ácido fosfórico (High Purity de México), se centrifugó a temperatura ambiente. El sobrenadante se neutralizó con Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> y reveló con el reactivo de DTNB. La absorbencia se midió a 412 nm con

espectrofotómetro lambda 25 de Perkins Elmer™ (USA). Los blancos y los estándares se prepararon de manera similar (70).

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Continua.

**Unidad de medición:** micromolas ( $\mu\text{M}$ )

### **Malondialdehído (MDA):**

**Definición conceptual:** La peroxidación de lípidos expuestos a oxígeno daña a los tejidos *in vivo*, y puede ser causa de múltiples enfermedades. Se considera que el daño puede ser secundario a la generación de radicales libres (ROO, RO, OH) producidos en el transcurso de peróxido a partir de ácidos grasos polinsaturados. La peroxidación lipídica es una reacción en cadena que proporciona un aporte continuo de radicales libres que inician peroxidación adicional y, así, tiene efectos en potencia devastadores (69). El malondialdehído es el producto final de la peroxidación de los ácidos grasos (71).

**Definición operacional:** La determinación del grado de lipoperoxidación se realizó después de ayuno de 8 a 12 horas se utilizó el método del ácido tiobarbitúrico (TBA) descrito por Wade y van Rij (72): aunque el TBA no sólo se limita a la medición del MDA, es el método más empleado para determinar la oxidación lipídica y por lo tanto el estrés oxidativo. En resumen, a una alícuota de plasma se le añadió ácido tricloroacético y tras incubar a 4 °C durante 15 minutos, se centrifugó a 5000 x g durante 5 min, y el sobrenadante fue neutralizado con NaOH (JT Baker). Posteriormente se le adicionó TBA (Acros Organics, Bélgica) y se incubó a 90 °C durante 60 min. La reacción de color se midió en un espectrofotómetro lambda 25 de Perkins Elmer™ (USA) a 532 nm en la fase orgánica de 1-butano. Se utilizó al tetrametoxipropano como estándar. La concentración de MDA (medido como sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, TBAR).

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Continua.

**Unidad de medición:** Nanomolas (nM)

### **Óxido Nítrico (NO):**

**Definición conceptual:** El NO es un gas tóxico poderoso por su estructura de radical libre, cuya molécula está constituida por un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno, posee un electrón libre lo que le confiere una enorme reactividad química, es extremadamente lábil, por lo que su vida media está entre 5 y 15 segundos. Por su naturaleza gaseosa tiene una gran capacidad de difusión a través de membranas celulares. El NO es degradado espontáneamente en presencia de oxígeno y agua a nitritos y nitratos (73). El óxido nítrico debe ser considerado el nitro vasodilatador endógeno. En el tejido vascular existe una utilización continua de L-arginina que aumenta la producción de óxido nítrico, al mismo tiempo que tiene un papel fundamental en la regulación de la presión arterial (74).

**Definición operacional:** Se midió en sangre después de 12 horas de ayuno. Se utilizó el método de Greiss, cuyo fundamento se basa en una reacción de diazotización, descrita por primera vez por Greiss en 1879. La muestra problema se alcalinizó con NaOH y luego se desproteinizó con ZnSO<sub>4</sub>. El desproteinizado se trató con el reactivo de Greiss A y B para la formación del cromoforo magenta. Se llevó a lectura en lector de ELISA KontrolLab Eliread (RT-2100C)<sup>TM</sup>. Una alícuota del desproteinizado se trató con Zn metálico para la reducción de nitritos a nitratos, adicionándoles el reactivo de Greiss A y B, llevando a lectura igual al anterior (75).

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Continua

**Unidad de medición:** Micromolas (µM).

### **Homocisteína:**

**Definición conceptual:** La homocisteína es un aminoácido con un grupo sulfhidrilo susceptible a oxidación a pH ácido. Es producida por el organismo humano a partir de metionina. Cuando los niveles de metionina están elevados, la homocisteína es utilizada para la síntesis de la cisteína de manera irreversible. La primera reacción de esta vía es catalizada por una enzima dependiente de la vitamina B-6, la cistationinabsintetasa (CBS). Si los niveles de metionina son bajos, la homocisteína es utilizada para mantener los niveles de metionina a través de varias vías de remetilación. (76)

**Definición operacional:** Se midieron las concentraciones de homocisteína en plasma después de 12 horas de ayuno por la técnica de quimioluminiscencia en equipo Immulite 1000 de Siemens™ (Alemania).

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Continua

**Unidad de medida:** Micromoles por litro ( $\mu\text{M/L}$ )

### **VARIABLES POTENCIALMENTE CONFUSORAS:**

#### **Tiempo de evolución de la ERC:**

**Definición conceptual:** Tiempo transcurrido entre el primer día en que se diagnosticó la ERC y la fecha de inclusión al estudio en los pacientes prediálisis.

**Definición operacional:** Tiempo transcurrido entre el primer día en que se diagnosticó la ERC en los pacientes prediálisis y la fecha de inclusión al estudio. Se midió en meses. Se obtuvo del expediente o, en su defecto, de interrogatorio directo a los padres. Se utilizó para el análisis del efecto del tiempo de evolución sobre las variables cIMT y Einc en el análisis de los pacientes prediálisis.



**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Discreta

**Unidad de medida:** meses.

**Tiempo en tratamiento sustitutivo:**

**Definición conceptual:** Tiempo transcurrido entre el primer día que se inició tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal o hemodiálisis y la fecha de inclusión al estudio en los pacientes en ERC estadio 5.

**Definición operacional:** Tiempo transcurrido entre el primer día en que se inició tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal o hemodiálisis y la fecha de inclusión al estudio. Se midió en meses. Se obtuvo del expediente o, en su defecto, de interrogatorio directo a los padres. Se utilizó para el análisis del efecto del tiempo en tratamiento sustitutivo sobre las variables cIMT y Einc en el análisis de todos los pacientes y en el análisis del subgrupo de pacientes en cualquier forma de diálisis.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Discreta

**Unidad de medida:** meses.

**Forma de tratamiento:**

**Definición conceptual:** Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad. (77)

**Definición operacional:** Se definieron las siguientes formas de tratamiento

- Los pacientes prediálisis fueron, pacientes con ERC de causa no determinada o secundaria a uropatía (en este caso, se descartó clínicamente y con examen de orina y urocultivo la presencia de infección activa)

- Los pacientes en diálisis peritoneal se trataban con diálisis peritoneal automatizada (DPA), en volúmenes y concentraciones de glucosa variables prescritas por el médico tratante y se les realizó el US y la toma de muestras sanguíneas por la mañana después de la desconexión de la misma.
- Los pacientes en hemodiálisis recibían sesiones de 3-4 horas, tres veces a la semana, usando dializadores de fibra hueca, dializados con bicarbonato, y con concentraciones de calcio y de magnesio de 2.5 a 3.5 y de 1.0 mEq/L respectivamente. Se les realizó el US y toma de muestras sanguíneas la mañana previa a su sesión correspondiente.

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala de medición:** Nominal politómica

**Valores:** 0= prediálisis, 1= diálisis peritoneal (DPA), 2= hemodiálisis (HD)

### **Estadio de Enfermedad Renal Crónica:**

**Definición conceptual:** Las manifestaciones clínicas de la ERC están relacionadas con el grado de pérdida de la función renal, la cual tiende a empeorar con el tiempo, por lo que el riesgo de factores pronósticos adversos se incrementa con el tiempo al igual que la gravedad de la enfermedad. La progresión del daño renal se clasifica, según la VFG de la siguiente manera: (1)

Estadio 2: Daño renal con disminución leve de la VFG de 60 a 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC

Estadio 3: Disminución moderada de la VFG de 30 a 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC

Estadio 4: Disminución severa de la VFG de 15 a 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC

Estadio 5: Falla renal con VFG menor de 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC

**Definición operacional:** Se usó la estatificación de las guías K/DOQI 2002:

Estadio 2: Daño renal con disminución leve de la VFG de 60 a 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC

Estadio 3: Disminución moderada de la VFG de 30 a 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC

Estadio 4: Disminución severa de la VFG de 15 a 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC

Estadio 5 en DP: Falla renal con VFG menor de 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC tratados con diálisis peritoneal en DPA

Estadio 5 en HD: Falla renal con VFG menor de 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>SC tratados con hemodiálisis

Los pacientes en estadios 2, 3 y 4, se consideraron pacientes prediálisis. Dado que sólo hubo 3 pacientes con estadio 2 de la ERC, para el análisis multivariado se agregaron a aquellos en estadio 3.

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala de medición:** Nominal politómica

**Valor z del índice de masa corporal (zSIMC):**

**Definición conceptual:** Resultado de dividir el peso en kilos entre la estatura al cuadrado del paciente y posteriormente calcular el valor Z.

**Definición operacional:** Se registró al momento del ingreso al estudio como el resultado de dividir el peso en kilos entre la estatura al cuadrado del paciente y calcular su valor Z.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Contínua

**Unidad de medición:** Unidades de valor z (zs)

**Estado nutricional:**

**Definición conceptual:** Estado de nutrición que guarda un ser vivo de acuerdo a sus constantes clínicas, de somatometría y bioquímicas.

**Definición operacional:** Al momento del ingreso al estudio se estratificó a los pacientes según las recomendaciones de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud del 2006 y de la de International Obesity Task Force (IOTF) como:

**Desnutridos:** Dado que se consideró que los pacientes, de padecer desnutrición, ésta sería crónica, fueron desnutridos aquellos que tuvieron su talla para la edad por debajo de 2 valores Z (zs) (78):

**Sobrepeso:** Aquellos que cumplieron los criterios de International Obesity Task Force (IOTF) según su percentil de IMC de acuerdo a su sexo y edad (79)

**Obesidad:** Aquellos que cumplieron los criterios de IOTF según su percentil de IMC de acuerdo a su sexo y edad. (79)

**Bien nutridos:** Aquellos que no cumplieron criterios para desnutrición, sobre peso ni obesidad.

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala de medición:** Politémica

**Valores:** 0= bien nutridos, 1= sobrepeso y obesidad, 2 desnutrición.

### **Tensión arterial media:**

**Definición conceptual:** La tensión arterial se define como la energía desarrollada por la contracción de las arterias, que es proporcional al flujo sanguíneo. Esta tensión varía continuamente, pero de manera periódica, forma un ciclo que se repite y en el que se manifiestan unos mismos valores máximos y mínimos, de orden constante para cada individuo. La presión máxima corresponde al momento de la contracción ventricular, esto es, a la sístole cardíaca (denominada tensión sistólica). La presión mínima coincide con la diástole y se denomina tensión diastólica (80). La tensión arterial media fue el producto de sumar la tensión arterial diastólica a una tercera parte de la diferencia entre la tensión arterial sistólica y la diastólica, o sea  $TAM = TAD + 1/3 (TAS - TAD)$ .

**Definición operacional:** Es la presión ejercida por la sangre sobre las paredes de las arterias, se mide en milímetros de mercurio. Se tomó con un baumanómetro de mercurio por la misma persona en todos los casos (el estudiante de maestría) y después de quince

minutos de reposo en una habitación sin ruido y en posición de sentado, en el brazo izquierdo. Se midió con baumanómetro de columna de mercurio marca Adex. La tensión arterial media fue el producto de sumar la tensión arterial diastólica a una tercera parte de la diferencia entre la tensión arterial sistólica y la diastólica, o sea  $TAM = TAD + 1/3 (TAS - TAD)$ .

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** milímetros de mercurio (mmHg)

### **Hipertensión arterial:**

**Definición conceptual:** La tensión arterial se define como la energía desarrollada por la contracción de las arterias, que es proporcional al flujo sanguíneo. Esta tensión varía continuamente, pero de manera periódica, forma un ciclo que se repite y en el que se manifiestan unos mismos valores máximos y mínimos, de orden constante para cada individuo. La presión máxima corresponde al momento de la contracción ventricular, esto es, a la sístole cardiaca (denominada tensión sistólica). La presión mínima coincide con la diástole y se denomina tensión diastólica (80).

**Definición operacional:** Es la presión ejercida por la sangre sobre las paredes de las arterias, se mide en milímetros de mercurio. Se tomó con un baumanómetro de mercurio por la misma persona en todos los casos (el estudiante de maestría) y después de quince minutos de reposo en una habitación sin ruido y en posición de sentado, en el brazo izquierdo. Se midió con baumanómetro de columna de mercurio marca Adex. Para fines del estudio se definió como hipertensión arterial si la tensión arterial sistólica o la diastólica se encuentran por arriba de la percentil 95 de acuerdo a sexo, edad y talla según las tablas avaladas por la American Heart Association (81, 82).

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala de medición:** Nominal dicotómica: 0 = Sin hipertensión arterial y 1 = con hipertensión arterial

### **Hemoglobina:**

**Definición conceptual:** Es una proteína en los glóbulos rojos que transporta oxígeno. Un examen sanguíneo puede determinar qué tanta hemoglobina tiene uno en la sangre (80).

**Definición operacional:** Fueron los gramos de hemoglobina por decilitro de sangre tomada después de ayuno de 8 a 12 horas.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Continua

**Unidad de medición:** gramos por decilitro (g/dL)

### **Anemia:**

**Definición conceptual:** Reducción en el número de eritrocitos circulantes o en la cantidad de hemoglobina (68).

**Definición operacional:** Para fines de este estudio se consideró a los valores de hemoglobina tomados en ayuno de 8 a 12 horas y se de definió anemia de acuerdo a las guías KDIGO de 2012 (83) que a su vez se basan en los valores recomendados por la OMS (84)

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala de medición:** Dicotómica

**Valores:** No anemia=0, Si anemia=1.

### **Albúmina:**

**Definición conceptual:** Cada una de las numerosas sustancias albuminoideas que forman principalmente la clara de huevo. Se hallan también en los plasmas sanguíneo y linfático, en los músculos, en la leche y en las semillas de muchas plantas (85).

**Definición operacional:** Fueron los gramos por decilitro en sangre que se reporten por el laboratorio después de ayuno de 8 a 12 horas. Se determinó por colorimetría con equipo automatizado Modular PP de la marca Roche-Diagnostics (Japón).

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Continua

**Unidad de medición:** gramos por litro (g/dL)

### **Hipoalbuminemia:**

**Definición conceptual:** Concentración sanguínea de albúmina menor a un valor de referencia establecido.

**Definición operacional:** Se consideró que un paciente tuvo hipoalbuminemia cuando las concentraciones de albúmina en sangre fueron menores de 4 g/dL.

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala de medición:** Dicotómica

**Valores:** 0= Sin hipoalbuminemia, 1= con hipoalbuminemia.

### **Triglicéridos (TGL):**

**Definición conceptual:** Triéster de glicerol con uno, dos o tres ácidos diferentes (85).

**Definición operacional:** Para propósito del estudio se refirió a la medición en sangre de triglicéridos en mg/dl después de un ayuno de 8 a 12 horas. Se determinó por colorimetría con equipo automatizado Modular PP de la marca Roche-Diagnostics (Japón).

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala:** Contínua

**Unidad de medición:** miligramos por decilitro (mg/dL)

### **Hipertrigliceridemia:**

**Definición conceptual:** Concentraciones del triéster de glicerol con uno, dos o tres ácidos diferentes (85).

**Definición operacional:** Para propósito del estudio se refirió a la medición en sangre de triglicéridos en mg/dl después de un ayuno de 8 a 12 horas. Se determinó por colorimetría con equipo automatizado Modular PP de la marca Roche-Diagnostics (Japón). De acuerdo a los criterios de la National Cholesterol Education Program (NCEP) (86) se consideraron valores elevados aquellos que se encontraron  $\geq 110$  mg/dL.

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala:** Nominal.

**Valores:** 0 = Triglicéridos normales (<110), 1 = Triglicéridos elevados ( $\geq 110$ )

### **HDL- Colesterol (HDL-C):**

**Definición conceptual:** Es una lipoproteína plasmática compuesta por una alta proporción de proteínas con poca cantidad de triglicéridos y colesterol y que está asociada con una probabilidad disminuida de desarrollar aterosclerosis (87).

**Definición operacional:** Para propósito del estudio se refirió a la medición en sangre de HDL-colesterol en mg/dl después de un ayuno de 8 a 12 horas. Se determinó por colorimetría con equipo automatizado Modular PP de la marca Roche-Diagnostics (Japón).

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Contínua.

**Unidad de medición:** miligramos por decilitro (mg/dL).



### **HDL- Colesterol bajas (HDL-C bajas):**

**Definición conceptual:** Es una lipoproteína plasmática compuesta por una alta proporción de proteínas con poca cantidad de triglicéridos y colesterol y que está asociada con una probabilidad disminuida de desarrollar aterosclerosis (87). La disminución de su concentración en sangre definirá a esta variable.

**Definición operacional:** Para propósito del estudio se refirió a la medición en sangre de HDL-colesterol en mg/dl después de un ayuno de 8 a 12 horas. Se determinó por colorimetría con equipo automatizado Modular PP de la marca Roche-Diagnostics (Japón). De acuerdo a los criterios de la National Cholesterol Education Program (NCEP) (86) se consideraron valores disminuidos aquellos que se encontraron < 40 mg/dL.

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala de medición:** Nominal

**Valores:** 0 = Valor Normal ( $\geq 40$  mg/dL), 1 = Valor disminuido (<40 mg/dL)

### **LDL-Colesterol (LDL-C):**

**Definición conceptual:** Los quilomicrones terminan su metabolismo con la eliminación de sus remanentes de la circulación, sin embargo, aproximadamente la mitad de las lipoproteínas derivadas de las VLDL permanece en plasma convirtiéndose en lipoproteínas de baja densidad (LDL). (88).

**Definición operacional:** Para propósito del estudio se refirió a la medición en sangre de LDL-colesterol en mg/dl después de un ayuno de 8 a 12 horas. Se calculó con la fórmula de Friedewald donde  $LDL-C = \text{Colesterol total} - HDL-C - (TGL/5)$

**Tipo de variable:** Cuantitativa.

**Escala de medición:** Contínua

**Unidades de medición:** miligramos por decilitro (mg/dL).

### **LDL-Colesterol altas (LDL-C altas):**

**Definición conceptual:** Niveles de LDL-C sobre un límite preestablecido.

**Definición operacional:** Para propósito del estudio se refirió a la medición en sangre de LDL-colesterol en mg/dl después de un ayuno de 8 a 12 horas. Se calculó con la fórmula de Friedewald donde  $LDL-C = \text{Colesterol total} - HDL-C - (TGL/5)$  y de acuerdo a los criterios de la National Cholesterol Education Program (NCEP) (86) se consideraron valores elevados aquellos que se encontraron iguales o mayores a 110 mg/dL tanto para escolares como para adolescentes debido a que no existen valores normales para edad escolar.

**Tipo de variable:** Cualitativa.

**Escala de medición:** Nominal dicotómica

**Valores:** 0= LDL-C normales con 109 mg/dL o menos; 1= Valores altos con 110 mg/dL o mayores.

### **Calcio corregido (Calcio):**

**Definición conceptual:** Elemento químico de número atómico 20; metal muy abundante en la corteza terrestre, se encuentra principalmente en forma de carbonato, como la calcita, o de sulfato, como el yeso, y es un componente esencial de huesos, dientes, caparzones, arrecifes coralinos y estructuras vegetales. De color blanco o gris, blando y muy ligero, combinado con el oxígeno forma la cal y tiene gran importancia en el metabolismo celular (85).

**Definición operacional:** Niveles del ion en la sangre tomada después de ayuno de 8 a 12 horas. Se determinó por colorimetría con equipo automatizado Modular PP de la marca Roche-Diagnostics (Japón). Se calculó y se consideró para fines del proyecto el calcio corregido, por la fórmula:  $Ca \text{ corregido} = Ca \text{ (mg/dL)} + 0.8 \times (4 - \text{albúmina en mg/dL})$

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** miligramos por decilitro (mg/dL)

**Calcio corregido (calcio):**

**Definición conceptual:** Elemento químico de número atómico 20; metal muy abundante en la corteza terrestre, se encuentra principalmente en forma de carbonato, como la calcita, o de sulfato, como el yeso, y es un componente esencial de huesos, dientes, caparazones, arrecifes coralinos y estructuras vegetales. De color blanco o gris, blando y muy ligero, combinado con el oxígeno forma la cal y tiene gran importancia en el metabolismo celular (85).

**Definición operacional:** Niveles del ion en la sangre tomada después de ayuno de 8 a 12 horas. Se determinó por colorimetría con equipo automatizado Modular PP de la marca Roche-Diagnostics (Japón). Se calculó y se consideró para fines del proyecto el calcio corregido, por la fórmula:  $Ca \text{ corregido} = Ca \text{ (mg/dL)} + 0.8 \times (4 - \text{albúmina en mg/dL})$  y ser comparado contra los valores de referencia de las guías K/DOQI 2005 (89) según las cuales los niveles de calcio en sangre deberán mantenerse en valores normales para el laboratorio usado (8.8 a 9.7 mg/dL) se consideraron normales valores de 8.8 a 9.7 mg/dL, bajos valores de 8.7 mg/dL o menores, y altos valores de 9.8 mg/dL o mayores.

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala de medición:** Nominal politómica

**Valores:** 0= calcio normal (valores de 8.8 a 9.7 mg/dL), 1= calcio bajo (valores de 8.7 mg/dL o menores), 2= calcio alto (valores de 9.8 mg/dL o mayores).

**Fósforo:**

**Definición conceptual:** Elemento químico de número atómico 15. Muy abundante en la corteza terrestre, tanto en los seres vivos como en el mundo mineral, se presenta en varias formas alotrópicas, todas inflamables y fosforescentes. Además de su importancia biológica

como constituyente de huesos, dientes y tejidos vivos, se usa en la industria fosforera, en la pirotecnia, en la síntesis de compuestos orgánicos y, en forma de fosfatos, entra en la composición de fertilizantes agrícolas y detergentes (85).

**Definición operacional:** Niveles del ion en la sangre tomada después de ayuno de 8 a 12 horas. Se determinó por colorimetría con equipo automatizado Modular PP de la marca Roche-Diagnostics (Japón).

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** miligramos por decilitro (mg/dL)

### **Fósforo:**

**Definición conceptual:** Elemento químico de número atómico 15. Muy abundante en la corteza terrestre, tanto en los seres vivos como en el mundo mineral, se presenta en varias formas alotrópicas, todas inflamables y fosforescentes. Además de su importancia biológica como constituyente de huesos, dientes y tejidos vivos, se usa en la industria fosforera, en la pirotecnia, en la síntesis de compuestos orgánicos y, en forma de fosfatos, entra en la composición de fertilizantes agrícolas y detergentes (85).

**Definición operacional:** Niveles del ion en la sangre tomada después de ayuno de 8 a 12 horas. Se determinó por colorimetría con equipo automatizado Modular PP de la marca Roche-Diagnostics (Japón) y se comparó con los valores normales para la edad: para los menores de 6 a 12 años, se consideraron normales valores de 4.5 a 5.5 mg/dL y para los niños mayores de 12 años, valores de 2.7 a 4.5 años (90)

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala de medición:** Nominal politómica.

**Valores:** 0= valores normales para edad, 1= valores bajos para edad y 2= valores altos para edad.

**Producto CaxP (Ca x P):**

**Definición conceptual:** Producto de multiplicar la concentración sérica de calcio corregido por la del fósforo.

**Definición operacional:** Fue el producto de multiplicar las concentraciones en sangre de calcio corregido y fósforo.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Contínua

**Producto CaxP (Ca x P):**

**Definición conceptual:** Producto de multiplicar la concentración sérica de calcio corregido por la del fósforo.

**Definición operacional:** Fue el producto de multiplicar las concentraciones en sangre de calcio corregido y fósforo. Se consideró anormal cuando fue mayor de .55 y normal cuando fue menor a esta cantidad y se comparó con las recomendaciones de las guías K/DOQI 2005 para estratificar a los pacientes con valores anormales (>55) o normal ( $\leq$ 55) para participantes de 13 años o más y anormales (>65) o normales para participantes de 6 a 12 años de edad. (89).

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala de medición:** Nominal dicotómica:

**Unidad de medición:** 0= valor normal para edad, 1= Valor alto para edad.

**Hormona paratiroidea intacta (iPTH):**

**Definición conceptual:** Se trata de una hormona sintetizada por las glándulas paratiroides en la forma de una pro hormona y que es liberada en respuesta a hipocalcemia. La PTH madura es un polipéptido de 84 aminoácidos. (91)

**Definición operacional:** Fueron los niveles reportados de la hormona paratiroidea, molécula intacta, medidos en sangre tomada después de ayuno de 8 a 12 horas por técnica de quimioluminiscencia en equipo Immulite 2000 de Siemens™ (Alemania).

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** Contínua

**Unidades de medición:** picogramos por mililitro (pg/mL)

### **Hormona paratiroidea intacta (iPTH):**

**Definición conceptual:** Se trata de una hormona sintetizada por las glándulas paratiroides en la forma de una pro hormona y que es liberada en respuesta a hipocalcemia. La PTH madura es un polipéptido de 84 aminoácidos. (91)

**Definición operacional:** Fueron los niveles reportados de la hormona paratiroidea, molécula intacta, medidos en sangre tomada después de ayuno de 8 a 12 horas por técnica de quimioluminiscencia en equipo Immulite 2000 de Siemens™ (Alemania). Además se estratificó a los pacientes según sus concentraciones de iPTH en: concentraciones normales, altas y bajas, de acuerdo a las recomendaciones de las guías KDIGO (92): en pacientes con ERC estadios 3 a 5 sin diálisis, se consideraron como normales los valores de referencia proporcionados por el laboratorio (niños menores de 10 años: de 16 a 120 pg/mL, de 10 a 13 años: de 16 a 85 pg/mL, de 13 a 15 años: de 16 a 117 pg/mL, de 15 a 16 años: de 16 a 100 pg/mL) y en pacientes con estadio 5 en diálisis se consideraron valores adecuados a aquellos que estuvieron entre dos y nueve veces los valores superiores arriba referidos de acuerdo a la edad.

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala de medición:** Nominal politómica

**Valores:** 0= iPTH normal, 1= iPTH elevada, 2= iPTH baja.

## **VARIABLES DESCRIPTORAS:**

**Sexo:** Conjunto de características morfológicas que determinan a un ser vivo a pertenecer al género masculino o femenino (77).

**Definición operacional:** Se obtuvo en la entrevista inicial de paciente y se consideró el sexo de acuerdo a su asignación morfológica y social.

**Tipo de variable:** Cualitativa

**Escala de medición:** Dicotómica: 0= hombre, 1= mujer.

## **Edad:**

**Definición conceptual:** Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales (77)

**Definición operacional:** Se registró como edad en años y en meses cumplidos al momento de su inclusión al estudio, se obtuvo por interrogatorio directo a los padres.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** Años y meses cumplidos

## **Peso:**

**Definición conceptual:** Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo (77)

**Definición operacional:** Se registró como los kilogramos de peso y gramos hasta tres decimales al momento del estudio. Se pesaron en báscula clínica marca BAME™ (México). Se utilizaron las recomendaciones de la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-031-SSA2-1999, para la atención a la salud del niño, según la cual: se calibró y colocó la báscula en una superficie plana (báscula pesa bebé o de piso), se retiró toda la ropa, zapatos y objetos

pesados, colocando al niño en la báscula y realizando la lectura de la medición cuando el instrumento estuvo sin movimiento, de frente a la escala de medición.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** Peso en kilogramos y en gramos (hasta tres decimales)

**Talla:**

**Definición conceptual:** Estatura o altura de las personas. (77)

**Definición operacional:** Se registró como los centímetros que mida el paciente al momento de su inclusión en el estudio en el estadímetro de la misma báscula BAME™ (México). Se utilizaron las recomendaciones de la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-031-SSA2-1999, para la atención a la salud del niño, según la cual: se midió acostando en un Infantómetro a los niños que no pueden ponerse de pie. Se retiró el calzado y descubrió la cabeza de objetos y peinados que pudieran alterar la medición; se aseguró que el niño tuviera las rodillas estiradas, la espalda recta y la vista al frente. La lectura se realizó frente a la escala.

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidad de medición:** centímetros.





## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Para el cálculo del tamaño de muestra se consideraron los valores de correlación por “r” de Pearson de cada una de nuestras variables en estudio y las potencialmente confusoras identificados en la literatura. Se valoró en el paquete EPIDAT 3.1 de la Organización Panamericana de la Salud para estimar el tamaño de muestra con un  $\alpha$  de 0.05 y un  $\beta$  de 0.80 (última columna). Se escogió el tamaño de muestra más grande que considerara a las variables a medir:

Tamaño de muestra para factores que afectan cIMT (IC 95% y Potencia 80%) calculados con EPIDAT (OPS):

<b>Factor</b>	<b>Correlación</b>	<b>Autor</b>	<b>Población estudiada</b>	<b>T deM</b>
CaxP	0.32	Litwin 2005 (64)	Niños Prediálisis, Dializados y Trasplantados	59
Albúmina	-0.32			59
HDL	-0.47		Sólo los niños prediálisis	26
TA sistólica	0.30			67
hs-CRP	0.61			15
Hb	-0.42	Bakkaloglu 2009 (93)	Niños en Diálisis Peritoneal	33
Albúmina	-0.34			52
TAM	0.27			83
hs-CRP	0.28			77
TAM	0.29	Poyrazoglu 2006 (62)	Niños y jóvenes en DP	72
Albúmina	-0.26			90
iPTH	0.71	Shroff 2007 (94)	Niños en DP	11
PO4	0.51			22
CaXP	0.65			13
Hb	0.32	Prasad 2009 (66)	Adultos en DP, DM vs no DM	59
PO4	0.38			41
HDL	-0.33			55
hs-CRP	0.27			83
TA sistólica	0.42			33
SOD	-0.35	Dursun 2008 (95)	Adultos Prediálisis, en DP y HD	49

Tamaño de muestra para factores que afectan la rigidez (se usó PWV ante la ausencia de datos referentes al Einc): (IC 95% y Potencia 80%)

<b>Factor</b>	<b>Correlación</b>	<b>Autor</b>	<b>Población estudiada</b>	<b>T d M</b>
PO4	0.39	Shroff 2007 (94)	Niños en DP	39
CaXP	0.37			44

Además se hizo el cálculo correspondiente que incluyera al potencial confusor con la correlación más pequeña reportada (albúmina en este caso):

$$\text{Si } N = [(z_{\alpha} + z_{\beta}) / C]^2 + 3, \quad r=.26, \quad \alpha=.05, \quad \beta=.20$$

$$\text{Donde:} \quad C = 0.5 \times \ln [(1+r) / (1-r)]$$

$$C = 0.5 \times \ln [(1+.26) / (1-.26)]$$

$$C = 0.5 \times \ln [(1.26) / (.76)]$$

$$C = 0.5 \times \ln (1.631578947)$$

$$C = 0.5 \times .489548225$$

$$C = .244774112$$

$$\text{Si } N = [(z_{\alpha} + z_{\beta}) / C]^2 + 3, \text{ entonces:}$$

$$N = [(1.96 + 0.84) / .244774112]^2 + 3$$

$$N = [2.8 / .244774112]^2 + 3$$

$$N = 131 + 3$$

$$\mathbf{N = 134}$$

El tamaño de muestra se estimó, así, en 134 pacientes.

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Para el análisis de los resultados se utilizó:

**Estadística descriptiva** con medidas de tendencia central y de dispersión paramétricas y no paramétricas, según la distribución de los datos, así como frecuencias simples y proporciones. Para comparar las medias y medianas de acuerdo al tipo de tratamiento (prediálisis, HD o DP) se usó ANOVA de una vía cuando tuvieron distribución normal y prueba de Kruskal-Wallis. Para comparar las frecuencias de presentación de cada complicación (anemia, hipertrigliceridemia, etc.) en cada grupo de tratamiento se usó Ji cuadrada o corrección de Yates.

### **Estadística inferencial:**

#### **1. Para el análisis univariado:**

1.1 La búsqueda de asociaciones de las variables expresadas en su unidad de medición original con el cIMT en mm y el Einc en  $kPax10^3$  se realizó con r de Pearson o Rho de Spearman según su distribución.

1.2 Al estratificar a los pacientes entre aquellos que tuvieron cIMT y Einc menor o mayor al percentil 75 (Pc 75) y explorar la asociación con las variables en forma cuantitativa (medias y DS o medianas y rangos) se usó prueba t de student o U de Mann Whitney según la distribución. De igual forma, para evaluar la asociación con la frecuencia de presentación de las distintas variables (en proporciones\*), se usó prueba de  $\chi^2$  o exacta de Fisher según fuera el caso.

\*= Las variables de interés que no tuvieran valores normales previamente conocidos para este grupo de edad y con ERC fueron categorizadas de acuerdo a su Pc 75.

#### **2. Para el análisis multivariado:**

2.1 Las variables que resultaron significativas, se incluyeron en un modelo de regresión múltiple lineal para identificar predictores independientes del cIMT en mm y de Einc en

kPax10<sup>3</sup>. Cuando las variables cuantitativas no tuvieron una distribución normal, se hicieron transformaciones logarítmicas y se corroboró su normalidad antes de incluirlas en el modelo.

2.2 Con modelos de regresión logística se evaluó la asociación entre el cIMT y el Einc mayores a la percentila 75, con las distintas variables de interés previamente categorizadas.

Se describen los valores de p así como el tamaño del efecto. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 16.0 (Japón)

**CRONOGRAMA:**

SEMESTRE	Mar-Ago 11		Sep-Feb 12		Mar- Ago 12		Sept 12-Feb 13	
Recolección y selección bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X
Elaboración del protocolo	X	X						
Presentación del proyecto		X		X		X		X
Estandarización de técnicas capacitación				X	X			
Recolección de estudios			X	X	X	X		
Procesamiento de muestras			X	X	X	X	X	
Obtención de resultados			X	X	X	X	X	
Análisis de los resultados							X	
Entrega de tesis								X
Envío a publicación								X



### **ASPECTOS ETICOS:**

El presente protocolo se apegó a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y a los de la Ley General de Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

#### **Riesgo de la investigación:**

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y conforme a los Aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17; el estudio se consideró de riesgo mayor que el mínimo por la realización de Ultrasonido.

#### **Posibles beneficios:**

El participante no recibió algún beneficio directo. En el caso del beneficio a la sociedad, se espera que los resultados contribuyan a aumentar el conocimiento de la utilidad de estudios clínicos no invasivos sugeridos para el diagnóstico temprano de pacientes con riesgo cardiovascular aún en etapas tempranas de la Enfermedad Renal Crónica y su relación con distintos factores de riesgo potencialmente modificables.

#### **Posibles inconvenientes:**

El principal inconveniente para el paciente que aceptó participar fue la punción para la toma de la muestra de sangre. Así mismo el desplazamiento de su lugar de origen a las UMAEs Hospital de Especialidades y de Cardiología del CMN S XXI en dos ocasiones y el gasto que esto ocasionó.



**Confidencialidad:**

Todos los datos obtenidos durante el estudio se han mantenido como confidenciales. Sólo el personal autorizado de los servicios de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital General del CMN La Raza, y de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica y Bioquímica de la UMAE Hospital de Especialidades y de Cardiología del CMN SXXI del IMSS tiene acceso a los mismos para la captura y procesamiento de la información. Los datos obtenidos se han utilizado sin indicar el nombre de los pacientes (se utilizó un número de folio en cada caso) o cualquier otro dato que permitiera identificarlo.

**Consentimiento Informado:**

Respecto del proyecto se informó a los pacientes y a sus padres o tutores: el propósito, los procedimientos, los posibles riesgos, beneficio, molestias, resultados, información nueva, nuevos tratamientos, la posibilidad de retiro, la confidencialidad de los datos, el personal de contacto para dudas y aclaraciones respecto al estudio y respecto a sus derechos como participantes en el estudio. Una vez entendida la información, se solicitó al paciente su asentimiento informado si tenía más de 8 años; y a los padres o tutores de los participantes de igual manera se les solicitó su consentimiento informado para participar en el estudio. Se explicó que su atención en el Instituto no será diferente de ninguna manera en caso de rechazar la invitación a participar en el estudio.

Se extendió por duplicado, en papel membretado del Hospital participante, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y otra en poder del investigador.

**Condiciones en la que se solicita el consentimiento:**

El consentimiento informado se solicitó en la consulta externa de los servicios de Nefrología Pediátrica de los hospitales participantes, siempre por parte del estudiante de maestría, una

vez que fue presentado al paciente y sus padres o tutor por el médico tratante en ese momento. El médico tratante NO participó en ningún paso de la solicitud del Consentimiento Informado.

El contenido de la carta de consentimiento o asentimiento informado se estructuró acorde con las disposiciones de la Declaración de Helsinki y la Secretaría de Salud en materia de investigación en humanos conforme a los artículos 13 a 27 del capítulo I y a la Guía para la Carta de Consentimiento Informado de la Comisión de Ética de la Comisión Nacional de Investigación Científica de la Coordinación de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Forma de selección de los participantes:**

Se llevó a cabo un muestro no probabilístico consecutivo.



## **RESULTADOS:**

De los 134 niños que participaron en el estudio 66 (49.3%) fueron mujeres, 39 (29.1%) estaban en estadios 2 a 4 de ERC recibiendo tratamiento médico solamente (pacientes prediálisis), 42 (31.3%) estaban en tratamiento con Hemodiálisis (HD), y 53 (39.6%) estaban en tratamiento con Diálisis Peritoneal Automatizada (DPA). El tiempo promedio desde que se les diagnosticó la enfermedad tuvo una mediana de 26 meses (rango de 1 a 205 meses). El cIMT promedio fue de  $0.528 \pm 0.089$  mm y el  $E_{inc}$  de  $0.174 \pm 0.121$  kPax $10^3$  para el grupo total pacientes.

La tabla 1 muestra las diferencias entre los valores de cada variable en las distintas formas de tratamiento: (prediálisis, diálisis y hemodiálisis). Se observaron diferencias significativas en el tiempo en tratamiento sustitutivo en meses: 0, 16 (1-120), 40.5 (4-180) con  $p < 0.001$ , el zslMC:  $-0.61 \pm 2.02$ ,  $-0.74 \pm 1.28$ ,  $-1.46 \pm 1.26$  ( $p = 0.026$ ); la TAM en mmHg:  $84.03 \pm 11.31$ ,  $92.22 \pm 16.14$ ,  $90.22 \pm 14.65$  ( $p = 0.026$ ); la hemoglobina  $12.72 \pm 1.75$ ,  $10.42 \pm 2.51$ ,  $10.57 \pm 0.10$  g/dL ( $< 0.001$ ); la albúmina sérica  $4.39 \pm 0.43$ ,  $3.94 \pm 0.45$ ,  $4.46 \pm 0.39$  g/dL ( $p < 0.001$ ). En cuanto al perfil de lípidos hubo diferencias significativas en las cifras de triglicéridos 119 (50-485), 160 (95-554), 122 (46-276) mg/dL con  $p = 0.001$  y LDL-C  $98.05 \pm 42.04$ ,  $104.64 \pm 31.83$ ,  $86.45 \pm 31.69$  mg/dL ( $p = 0.045$ ) respectivamente, no así para HDL-C en mg/dL ( $p = 0.140$ ). Hubo también diferencias significativas, en el mismo orden, en los valores de calcio corregido  $9.11 \pm 0.50$ ,  $9.04 \pm 1.16$ ,  $8.84 \pm 1.12$  ( $p = 0.002$ ), de fósforo  $4.94 \pm 0.86$ ,  $5.24 \pm 1.20$ ,  $4.76 \pm 1.21$  (aunque con  $p = 0.112$ ), producto CaxP  $45.13 \pm 8.31$ ,  $46.85 \pm 10.88$ ,  $40.12 \pm 12.55$  ( $p = 0.010$ ); la iPTH 121 (3.7-2621), 821 (7.31-2622), 665 (33-2936) pg/mL con  $p < 0.001$ , sin embargo, los pacientes en DPA tuvieron concentraciones mayores que los de HD ( $p = 0.624$ ) con un tamaño de efecto fue de 0.35.

Referente a los mediadores de inflamación, estrés oxidativo y de antioxidación hubo diferencias significativas de acuerdo a los grupos de tratamiento en los niveles de GSH

557.20 ± 211.43, 414.08 ± 130.12, 524.50 ± 224.05 μM (p= 0.001), de NO 32.07 (12.53-103.18), 47.27 (14.29-115.86), 31.00 (14.40-107.96) μM con p=0.003 así como en las concentraciones de homocisteína 12.97 ± 4.18, 13.66 ± 5.79, 15.75 ± 4.80 μM/mL (p= 0.036).

De igual manera, al contrastar los valores promedio de cIMT entre los grupos de tratamiento éste fue significativamente mayor en los pacientes en HD (0.571 ± 0.092 mm) que en los de DPA (0.533 ± 0.079 mm) y, a su vez, mayor en los pacientes en DPA que en los pacientes prediálisis (0.474 ± 0.072 mm) con p < 0.001, no así para el E<sub>inc</sub> (p=0.980) (Tabla 1).

Al comparar los pacientes prediálisis de acuerdo al estadio de la ERC no encontramos diferencias significativas en los valores del cIMT (0.474 ± 0.072 mm) ni para el E<sub>inc</sub> (0.173 ± 0.115 kPax10<sup>3</sup>) (Tabla 1-A en el anexo 4).

<b>Tabla 1. Características de los pacientes con enfermedad renal crónica (n=134):</b>					
<b>VARIABLE</b>	<b>GRUPO TOTAL (n=134)</b>	<b>PREDIALISIS (n=39)</b>	<b>DIALISIS PERITONEAL (n=53)</b>	<b>HEMODIALISIS (n=42)</b>	<b>Valor p</b>
Edad (años)	13.07 ± 2.65	12.55 ± 3.43	13.13 ± 2.26	13.48 ± 2.24	0.287
Tiempo en Tratamiento sustitutivo (meses)	--	--	16 (1-120) <sup>b</sup>	40.5 (4-180) <sup>a</sup>	<0.001
zs IMC	-0.93 ± 1.56	-0.61 ± 2.02 <sup>b</sup>	-0.74 ± 1.28 <sup>ab</sup>	-1.46 ± 1.26 <sup>a</sup>	0.026
TAM (mmHg)	89.21 ± 14.71	84.03 ± 11.31 <sup>b</sup>	92.22 ± 16.14 <sup>a</sup>	90.22 ± 14.65 <sup>ab</sup>	0.026
Hb (g/dL)	11.14 ± 2.42	12.72 ± 1.75 <sup>a</sup>	10.42 ± 2.51 <sup>b</sup>	10.57 ± 0.10 <sup>b</sup>	<0.001
Albumina (g/dL)	4.24 ± 0.49	4.39 ± 0.43 <sup>a</sup>	3.94 ± 0.45 <sup>b</sup>	4.46 ± 0.39 <sup>a</sup>	<0.001
Triglicéridos (mg/dL)	134 (46-554)	119 (50-485)	160 (95-554)	122 (46-276)	0.001
HDL-colesterol (mg/dL)	41.62 ± 13.81	44.39 ± 15.22	38.83 ± 13.41	42.57 ± 12.56	0.140
LDL-colesterol (mg/dL)	97.02 ± 35.62	98.05 ± 42.04 <sup>ab</sup>	104.64 ± 31.83 <sup>a</sup>	86.45 ± 31.69 <sup>b</sup>	0.045
Calcio (mg/dL)	8.84 ± 1.12	9.11 ± 0.50 <sup>a</sup>	9.04 ± 1.16 <sup>a</sup>	8.36 ± 1.32 <sup>b</sup>	0.002
Fósforo (mg/dL)	5.00 ± 1.13	4.94 ± 0.86	5.24 ± 1.20	4.76 ± 1.21	0.112
Producto Ca x P	44.24 ± 11.09	45.13 ± 8.31 <sup>a</sup>	46.85 ± 10.88 <sup>a</sup>	40.12 ± 12.55 <sup>b</sup>	0.010
iPTH (pg/mL)	516.50 (3.7-2936)	121 (3.7-2621)	821 (7.31-2622)	665 (33-2936)	<0.001
hsCRP (mg/L)	0.83 (0.07-186.94)	0.53 (0.11-88.24)	0.94 (0.07-33.84)	1.18 (0.23-186.94)	0.212
IL-6 (pg/mL)	0.00 (0.00-596.27)	0.00 (0.00-596.27)	0.00 (0.00-167.95)	0.00 (0.00-273.18)	0.221
IL-1β (pg/mL)	0.00 (0.00-709.77)	2.65 (0.00-709.77)	2.92 (0.00-364.69)	0.00 (0.00-663.21)	0.116
TNFα (pg/mL)	0.00 (0.00-3330.53)	0.00 (0.00-2544.30)	11.28 (0.00-1590.96)	0.00 (0.00-3330.53)	0.260
GSH (μM)	490.34 ± 197.14	557.20 ± 211.43 <sup>a</sup>	414.08 ± 130.12 <sup>b</sup>	524.50 ± 224.05 <sup>a</sup>	0.001
MDA (nM)	1.72 (0.17-34.97)	1.79 (0.31-31.58)	1.71 (0.17-34.97)	1.72 (0.34-5.46)	0.522
NO (μM)	34.94 (12.53-115.86)	32.07 (12.53-103.18)	47.27 (14.29-115.86)	31.00 (14.40-107.96)	0.003
Homocisteína (μM/mL)	14.12 ± 5.15	12.97 ± 4.18 <sup>b</sup>	13.66 ± 5.79 <sup>ab</sup>	15.75 ± 4.80 <sup>a</sup>	0.036
cIMT (mm)	0.528 ± 0.089	0.474 ± 0.072 <sup>c</sup>	0.533 ± 0.079 <sup>b</sup>	0.571 ± 0.092 <sup>a</sup>	<0.001
E <sub>inc</sub> (kPax10 <sup>3</sup> )	0.174 ± 0.121	0.173 ± 0.115	0.176 ± 0.131	0.171 ± 0.115	0.980

**Análisis de comparación de las medias ± DS o de las medianas y sus rangos con ANOVA de una vía ó prueba de Kruskal Wallis Se usó prueba post hoc de Bonferroni para determinar los grupos diferentes.**

La tabla 2 muestra que, en el grupo total de pacientes, el porcentaje de desnutridos fue de 64.2%, de sobrepeso u obesidad 9%, de hipertensión arterial 48.5%, de anemia 60.4%, de albúmina menor a 4 g/dL el 27.6%, de hipertrigliceridemia 75%, de HDL-C disminuidos 44%, de LDL-C elevados 29.1%, de hipocalcemia 49.3%, hipercalcemia 14.2%, hipofosfatemia 62.7%, hiperfosfatemia 29.1%, de producto Ca x P elevado 9.7%, de iPTH baja 12.7%, de iPTH elevada 47%. Según la forma de tratamiento, hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de adolescentes, siendo mayor en los pacientes en HD ( $p=0.005$ ); al igual que en el tiempo en tratamiento sustitutivo ( $p=0.001$ ); así como en la proporción de pacientes con sobrepeso y obesidad, que fue mayor en los pacientes prediálisis ( $p= 0.036$ ); en la proporción de hipertensos, menor en los pacientes prediálisis ( $p= 0.010$ ). En relación a la proporción que tuvieron anemia, la proporción fue menor en los pacientes prediálisis ( $p= 0.001$ ). La proporción de pacientes con hipertrigliceridemia ( $p= 0.001$ ) e hipoalbuminemia ( $p < 0.001$ ). La proporción de pacientes con hipocalcemia fue mayor en los pacientes en HD que en las otras formas de tratamiento ( $p=0.046$ ). Hubo una mayor proporción de pacientes con GSH menor al Pc 75 en los pacientes con DPA que en HD y mayor en HD que en prediálisis ( $p=0.002$ ). Los pacientes en HD y en DPA tuvieron una mayor proporción de pacientes con cIMT > Pc 75 que los pacientes prediálisis ( $p < 0.001$ ), sin encontrarse diferencia significativa entre los pacientes en HD y en DP. Con respecto a los demás mediadores de inflamación, estrés oxidativo y homocisteína no hubo diferencias significativas (Tabla 2).

<b>Tabla 2. Características de los pacientes con enfermedad renal crónica (n=134):</b>						
VARIABLE	CATEGORIA	TODOS	PREDIALISIS	DIALISIS	HEMODIALISIS	Valor de p
		(n=134)	(n= 39)	PERITONEAL	(n= 42)	
		Fx (%)	Fx (%)	(n= 53)	Fx (%)	
				Fx (%)		
Género	Femenino	66 (49.3)	19 (48.7)	26 (49.1)	21 (50.0)	0.993
	Masculino	68 (50.7)	20 (51.3)	27 (50.9)	21 (50.0)	
Edad	Escolares	37 (27.6)	18 (46.2)	13 (24.5)	6 (14.3)	0.005*
	Adolescentes	97 (72.4)	21 (53.8)	40 (75.5)	36 (85.7)	
Tiempo en TX sustitutivo	< 24 meses	45 (47.4)	0 (0)	34 (64.2)	11 (26.2)	0.001
	24 meses o más	50 (52.6)	0 (0)	19 (35.8)	31 (73.8)	
Estado nutricional	Bien nutridos	36 (26.9)	10 (25.6)	17 (32.1)	9 (21.4)	0.036
	Desnutridos	86 (64.2)	22 (56.4)	33 (78.6)	31 (58.5)	
	Sobrepeso y obesos	12 (9.0)	7 (17.9)	5 (9.4)	0 (0)	
Tensión arterial	Hipertensos	65 (48.5)	11 (28.2)	29 (54.7)	25 (59.5)	0.010*
Anemia	Si anémicos	81 (60.4)	14 (35.9)	37 (69.8)	30 (71.4)	0.001*
Albúmina	Albúmina < 4 g/L	37 (27.6)	7 (17.9)	27 (50.9)	3 (7.1)	<0.001*
Lípidos en sangre	TGL elevados	101 (75.0)	22 (56.4)	48 (90.6)	31 (73.8)	0.001*
	HDL-C disminuidos	59 (44.0)	17 (43.6)	28 (52.8)	14 (33.3)	0.164
	LDL-C elevados	39 (29.1)	12 (30.8)	20 (37.7)	7 (16.7)	0.078
Calcio	Calcio normal	66 (49.3)	25 (64.1)	26 (50.0)	15 (34.9)	0.046
	Calcio bajo	49 (36.6)	9 (23.1)	17 (32.7)	23 (53.5)	
	Calcio alto	19 (14.2)	5 (12.8)	9 (17.3)	5 (11.6)	
Fósforo	Fósforo normal	84 (62.7)	22 (56.4)	32 (61.5)	30 (69.8)	0.172
	Fósforo bajo	11 (8.2)	1 (2.6)	5 (9.6)	5 (11.6)	
	Fósforo alto	39 (29.1)	16 (41.0)	15 (28.8)	8 (18.6)	
Producto Ca x P	Ca x P elevado	13 (9.7)	2 (5.1)	7 (13.2)	4 (9.5)	0.410
iPTH en sangre	iPTH adecuada	54 (40.3)	16 (41.0)	18 (42.9)	20 (37.7)	0.176
	iPTH baja	17 (12.7)	1 (2.6)	8 (15.1)	8 (19.0)	
	iPTH elevada	63 (47.0)	22 (56.4)	16 (38.1)	25 (47.2)	
Mediadores de Inflamación	hsCRP > Pc 75	33 (24.6)	8 (20.5)	13 (24.5)	11 (26.2)	0.827
	IL-6 > Pc 75	33 (24.6)	5 (12.8)	16 (30.2)	12 (28.6)	0.125
	IL-1β > Pc 75	33 (24.6)	11 (28.2)	15 (28.3)	7 (16.7)	0.352
	TNFα > Pc 75	33 (24.6)	10 (25.6)	14 (26.4)	9 (21.4)	0.842
Óxido nítrico	NO< Pc 75	33 (24.6)	11 (28.2)	9 (17.0)	13 (31.0)	0.241
GSH	GSH < Pc 75	34 (25.4)	3 (7.7)	20 (37.7)	11 (26.2)	0.002*
Malondialdehído	MDA > Pc 75	33 (24.6)	13 (33.3)	10 (18.9)	10 (23.8)	0.279
Homocisteína	Homocisteína > Pc 75	33 (24.6)	7 (17.9)	12 (22.6)	14 (33.3)	0.251
cIMT	cIMT > Pc 75	33 (24.6)	2 (5.1)	13 (24.5)	18 (42.9)	<0.001
Einc	E <sub>inc</sub> > Pc75	33 (24.6)	9 (23.1)	13 (24.5)	11 (26.2)	0.948

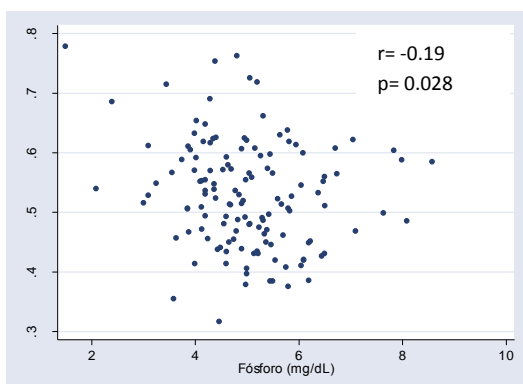
**Análisis de comparación de las proporciones con  $\chi^2$ .**  
**\*= Además hay asociación estadísticamente significativa "lineal por lineal".**

En el análisis de los pacientes prediálisis por estadio, fue más frecuente la desnutrición en los pacientes en estadio 4 que en los demás (Tabla 2-A en anexo 4).

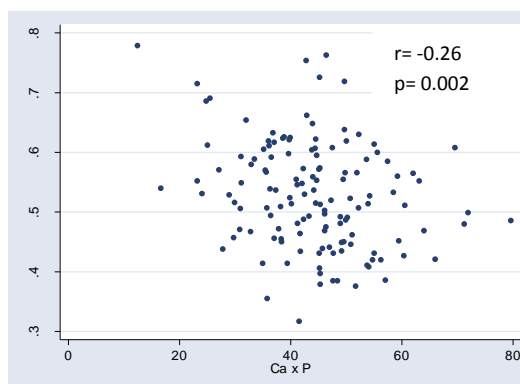
Para evaluar la asociación del cIMT (mm) con las variables en estudio se hizo un análisis de correlaciones, como se muestra en las figuras 1 a 3, hubo asociación significativa inversa, con las concentraciones de fósforo ( $r = -0.19$ ,  $p=0.028$ ); el producto CaxP ( $r = 0.26$ ,  $p= 0.002$ ), y con iPTH ( $r = 0.19$ ,  $p= 0.024$ ). No hubo correlación significativa del cIMT con alguna de las

otras variables, incluidos los niveles de los marcadores de inflamación, estrés oxidativo, antioxidación ni homocisteína (Tabla 3-A en anexo 4).

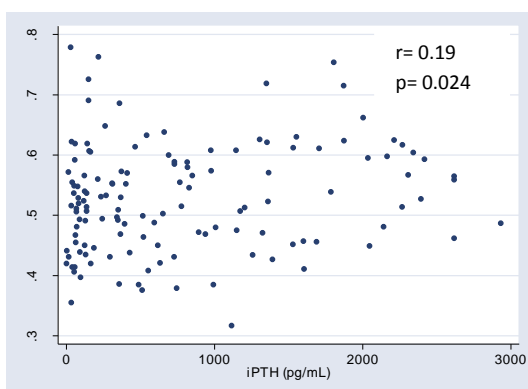
**Figura 1. Correlación de cIMT con el fósforo**



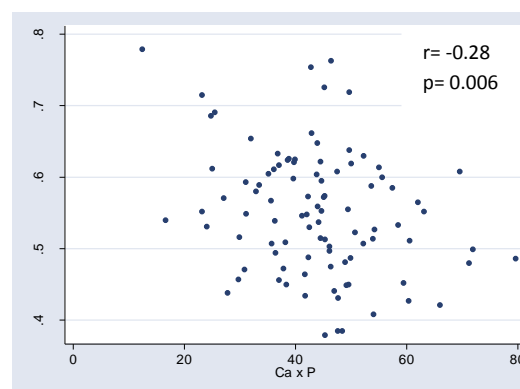
**Figura 2. Correlación del cIMT con Ca x P**



**Figura 3. Correlación de cIMT con iPTH**



**Figura 4. Correlación del cIMT con Ca x P en los pacientes en diálisis (n=95)**



En los pacientes prediálisis no se encontró correlación significativa entre cIMT con alguna de las variables (Tabla 4-A en anexo 4). En los pacientes en cualquier forma de diálisis hubo una correlación significativa negativa del cIMT con el fósforo y el producto Ca x P (Figura 4 y tabla 5-A en anexo 4).



Dado que no existen valores normales establecidos del cIMT en niños con enfermedad renal crónica se estratificó a los pacientes de acuerdo a su distribución percentilar, estableciendo como punto de referencia de anormalidad el valor por arriba del Pc 75. Con el fin de identificar las diferencias en los valores de las variables entre los pacientes con un cIMT < Pc 75 y aquellos con el cIMT > Pc 75, se llevó a cabo un análisis de diferencia de medias y de proporciones. Los pacientes que tuvieron un cIMT mayor al Pc 75 tuvieron concentraciones significativamente mayores de iPTH [1150 (33-2419) vs 405 (3.7-5572) con  $p=0.016$ ] y menores de producto Ca x P ( $40.96 \pm 10.95$  vs  $45.31 \pm 10.97$  con  $p=0.050$ ) y de GSH ( $432.37 \pm 130.17$  vs  $509.29 \pm 211.65$  con  $p=0.015$ ) que aquellos que tuvieron un cIMT menor del Pc 75. Los pacientes con cIMT > Pc75 tuvieron un zs de IMC menor ( $-1.35 \pm 1.37$  vs  $-0.79 \pm 1.59$ ) con  $p=0.069$ , pese a que este valor de p no alcanzó un valor menor de 0.05, se calculó el tamaño del efecto, resultando en un valor de 0.37. (Tabla 6-A en anexo 4). En el caso de los pacientes prediálisis, sólo 2 tuvieron cIMT > Pc 75 por lo que no se llevaron a cabo estas comparaciones. Para los pacientes en cualquier forma de diálisis no se encontró alguna diferencia significativa en las concentraciones de las variables medidas entre los pacientes con cIMT > al Pc 75 o menor a él. En el grupo de pacientes en diálisis los que tuvieron cIMT > Pc 75 también tuvieron concentraciones menores de GSH y, aunque el valor de  $p=0.167$ , el tamaño del efecto fue de 0.33 (Tabla 7-A en anexo 4).

En el grupo total de pacientes y en los pacientes en cualquier forma de diálisis, la proporción de pacientes en estadio 5 de ERC en HD fue mayor en los pacientes con cIMT mayor al Pc 75 respecto a cualquier otro estadio y respecto a los pacientes en estadio 5 en DP, mientras que esta relación se invirtió en los estadios 2, 3 y 4 (Tabla 8-A en anexo 4).

Dado que las características clínicas de nuestros pacientes son complejas, y a que la asociación entre los mediadores de inflamación, estrés oxidativo y antioxidación con el cIMT puede verse influida por factores como el tiempo de evolución, el tipo de tratamiento, el estado nutricional, la hipertensión, la anemia, la hipoalbuminemia, los lípidos en sangre, y el

estado del metabolismo calcio-fósforo, se efectuaron regresiones lineales y logísticas para ajustar el efecto de las variables potencialmente confusoras sobre las asociaciones buscadas. Como se muestra en las tabla 3 y 4 cuando se analizó al grupo total de pacientes ajustando para las variables potencialmente confusoras, el estadio 5 de ERC tanto en DPA como en HD ( $\beta = 0.064$ ,  $p = 0.026$  y  $\beta = 0.111$ ,  $p = <0.001$  respectivamente) y el producto Ca x P ( $\beta = -0.002$ ,  $p = 0.015$ ) fueron predictores independientes del cIMT con  $R^2 = 0.296$ . Los pacientes en estadio 5 de la ERC tratados con HD (OR 57.06; IC95% 3.12, 104.06), aquellos con hipoalbuminemia (OR 4.10; IC95% 1.02, 16.43) y con iPTH incrementada para edad (OR 4.25, IC95% 1.22, 14.81) tuvieron una mayor probabilidad de tener un cIMT por arriba del Pc 75.

<b>Tabla 3. Regresión lineal múltiple del cIMT en los pacientes con enfermedad renal crónica (n=134):</b>			
<b>Paso 1. Ajustando por las variables clínicas<sup>(1)</sup></b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>Valor de B</b>	<b>B estandarizada</b>	<b>Valor de p</b>
Estadio de ERC 4	-0.008	-0.031	0.762
Estadio de ERC 5 con DP	0.056	0.306	0.016
Estadio de ERC 5 con HD	0.097	0.508	<0.001
<b>Paso 2. Ajustando por variables clínicas y bioquímicas básicas<sup>(2)</sup></b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>Valor de B</b>	<b>B estandarizada</b>	<b>Valor de p</b>
Estadio de ERC 4	0.004	0.016	0.877
Estadio de ERC 5 con DP	0.066	0.360	0.018
Estadio de ERC 5 con HD	0.104	0.542	0.001
Ca x P	-0.002	-0.254	0.005
<b>Paso 3. Ajustando por variables clínicas, bioquímicas completas y mediadores de inflamación<sup>(3)</sup></b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>Valor de B</b>	<b>B estandarizada</b>	<b>Valor de p</b>
Estadio de ERC 4	0.011	0.040	0.717
Estadio de ERC 5 con DP	0.064	0.348	0.026
Estadio de ERC 5 con HD	0.111	0.581	<0.001
Ca x P	-0.002	-0.226	0.015
(1) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, zs de IMC, hipertensión (2) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, zs de IMC, hipertensión, hemoglobina, albúmina, Log de TGL, HDL-C, LDL-C, Producto CaxP, Log de iPTH. (3) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, zs de IMC, hipertensión, hemoglobina, albúmina, Log de TGL, HDL-C, LDL-C, Producto CaxP, Log de iPTH, log de hsCRP, log de ON, GSH, log de MDA, Homocisteína $R^2 = 0.296$			

**Tabla 4. Regresión logística de la probabilidad de tener un cIMT>Pc 75 en los pacientes con enfermedad renal crónica (n=134):**

**Paso 1. Ajustando por las variables clínicas<sup>(1)</sup>**

VARIABLE	Valor de B	Valor de p	OR	IC 95%
Estadios 2 y 3			1.00	
Estadio 4	0.069	0.963	1.07	0.057, 20.20
Estadio 5 con DP	2.031	0.070	7.62	0.845, 68.81
Estadio 5 con HD	3.016	0.012	20.41	1.96, 212.09

**Paso 2. Ajustando por variables clínicas y bioquímicas básicas<sup>(2)</sup>**

VARIABLE	Valor de B	Valor de p	OR	IC 95%
Estadios 2 y 3			1.00	
Estadio 4	-0.026	0.988	0.97	0.03, 25.18
Estadio 5 con DP	2.192	0.094	8.95	0.69, 116.07
Estadio 5 con HD	3.828	0.006	45.96	3.07, 687.52
Albúmina <4 g/dL	1.526	0.019	4.60	1.29, 16.40
iPTH elevada	1.373	0.020	3.94	1.24, 12.57

**Paso 3. Ajustando por variables clínicas, bioquímicas completas y mediadores de inflamación<sup>(3)</sup>**

VARIABLE	Valor de B	Valor de p	OR	IC 95%
Estadios 2 y 3			1.00	
Estadio 4	0.119	0.945	1.12	0.038, 33.16
Estadio 5 con DP	1.943	0.154	6.98	0.484, 100.76
Estadio 5 con HD	4.044	0.006	57.06	3.12, 104.06
Albúmina <4 g/dL	1.411	0.046	4.10	1.02, 16.43
iPTH elevada	1.449	0.023	4.25	1.22, 14.81

(1) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, estado nutricional, hipertensión  
 (2) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, estado nutricional, hipertensión, anemia, hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia, HDL-C bajo, LDL-C alto, Producto CaxP, iPTH.  
 (3) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, estado nutricional, hipertensión, anemia, hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia, HDL-C bajo, LDL-C alto, Producto CaxP, iPTH, hsCRP, ON, GSH, MDA, Homocisteína

Para los pacientes en cualquier forma de diálisis la regresión lineal mostró que el estadio 5 de ERC en HD ( $\beta = 0.068$ ,  $p = 0.010$ ), LDL-C ( $\beta = 0.001$ ,  $p = 0.048$ ) y GSH ( $\beta = -0.0001$ ,  $p = 0.041$ ) fueron los predictores independientes del cIMT con  $R^2 = 0.204$  (Tabla 5). Los pacientes en estadio 5 de la ERC tratados con HD (OR 6.60; IC95% 1.44, 30.15) aquellos con hipoalbuminemia (OR 4.86; IC95% 1.00, 23.58) y con iPTH incrementada para edad (OR 4.98, IC95% 1.87, 28.34) tuvieron una mayor probabilidad de tener un cIMT > Pc 75 (Tabla 6).

**Tabla 5. Regresión lineal múltiple del cIMT en los pacientes en diálisis (n=95):**

**Paso 1. Ajustando por las variables clínicas<sup>(1)</sup>**

VARIABLE	Valor de B	B estandarizada	Valor de p
Estadio 5 en HD	0.040	0.230	0.042

**Paso 2. Ajustando por variables clínicas y bioquímicas básicas<sup>(2)</sup>**

VARIABLE	Valor de B	B estandarizada	Valor de p
Estadio 5 en HD	0.055	0.315	0.026
Log de triglicéridos	-0.062	-0.289	0.044
HDL-C	-0.002	-0.277	0.050

**Paso 3. Ajustando por variables clínicas, bioquímicas completas y mediadores de inflamación<sup>(3)</sup>**

VARIABLE	Valor de B	B estandarizada	Valor de p
Estadio 5 con HD	0.068	0.389	0.010
LDL-C	0.001	0.256	0.048
GSH	-0.0001	-0.239	0.041

(1) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, zs de IMC, hipertensión

(2) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, zs de IMC, hipertensión, hemoglobina, albúmina, Log de TGL, HDL-C, LDL-C, Producto CaxP, Log de iPTH.

(3) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, zs de IMC, hipertensión, hemoglobina, albúmina, Log de TGL, HDL-C, LDL-C, Producto CaxP, Log de iPTH, log de hsCRP, log de ON, GSH, log de MDA, Homocisteína. R<sup>2</sup>= 0.204

**Tabla 6. Regresión logística de la probabilidad de tener un cIMT>Pc 75 en los pacientes en diálisis (n=95):**

**Paso 1. Ajustando por las variables clínicas<sup>(1)</sup>**

VARIABLE	Valor de B	Valor de p	OR	IC 95%
Estadios 2 y 3			1.00	
Estadio 5 en HD	0.963	0.058	2.61	0.981, 7.10

**Paso 2. Ajustando por variables clínicas y bioquímicas básicas<sup>(2)</sup>**

VARIABLE	Valor de B	Valor de p	OR	IC 95%
Estadios 2 y 3			1.00	
Género femenino	-1.279	0.036	0.27	0.08, 0.92
Estadio 5 con HD	1.637	0.024	5.14	1.24, 21.23
Anemia	-1.453	0.031	0.23	0.06, 0.87
Albúmina menor a 4 g/dL	1.856	0.016	6.39	1.41, 28.84
iPTH elevada	1.606	0.018	4.98	1.31, 18.82

**Paso 3. Ajustando por variables clínicas, bioquímicas completas y mediadores de inflamación<sup>(3)</sup>**

VARIABLE	Valor de B	Valor de p	OR	IC 95%
Estadios 2 y 3			1.00	
Estadio 5 con HD	1.888	0.015	6.60	1.44, 30.15
Albúmina menor a 4 g/dL	1.582	0.050	4.86	1.00, 23.58
iPTH elevada	1.607	0.021	4.98	1.87, 28.34

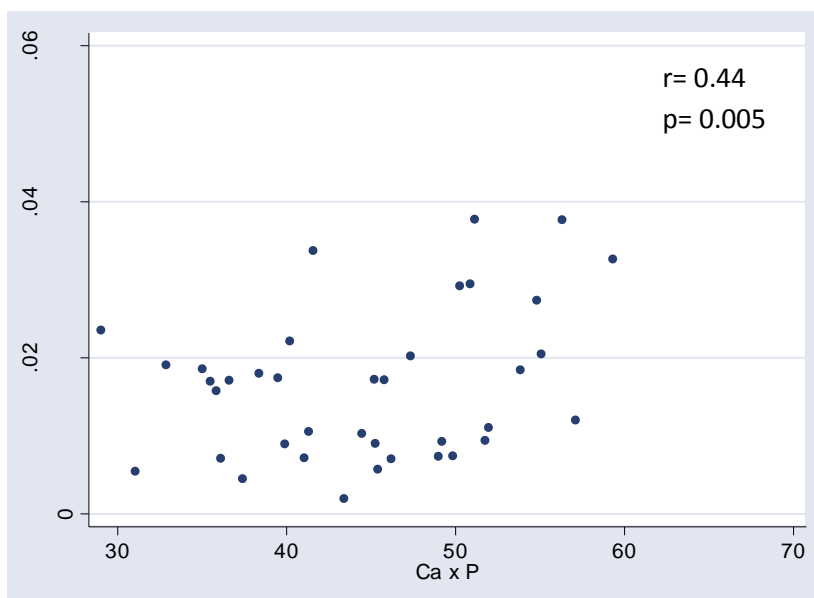
(1) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, estado nutricional, hipertensión

(2) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, estado nutricional, hipertensión, anemia, hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia, HDL-C bajo, LDL-C alto, Producto CaxP, iPTH.

(3) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, estado nutricional, hipertensión, anemia, hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia, HDL-C bajo, LDL-C alto, Producto CaxP, iPTH, hsCRP, ON, GSH, MDA, homocisteína

Cuando evaluamos la rigidez de la arteria carótida ( $E_{inc}$ ) no hubo alguna correlación significativa con alguna de las variables medidas, incluidos los marcadores de inflamación, estrés oxidativo, antioxidación o la homocisteína en el grupo total de pacientes y en los pacientes con diálisis, (Tablas 9-A y 10-A en anexo 4). Para el grupo de pacientes prediálisis, el fósforo y el producto  $Ca \times P$  mostraron una correlación significativa positiva con  $E_{inc}$  ( $r= 0.44$ ,  $p=0.005$ ) (Figura 5 y Tabla 11-A en anexo 4).

**Figura 5. Correlación de  $E_{inc}$  con  $Ca \times P$  en los pacientes prediálisis (n=39)**



Cuando se estratificó a todos los pacientes en aquellos que tuvieron un  $E_{inc}$  menor o mayor al  $Pc 75$  ( $0.222 \text{ kPax}10^3$ ), no se encontraron diferencias significativas en alguno de los parámetros clínicos, antropométricos o bioquímicos en estudio (Tabla 12-A en anexo 4). Lo mismo sucedió en los pacientes en tratamiento con cualquier forma de diálisis (Tabla 13-A en anexo 4).

En los 134 pacientes, la proporción que tuvo concentraciones bajas de iPTH fue significativamente mayor en aquellos que tuvieron  $E_{inc} > Pc 75$  (21.2% vs 9.9%,  $p=0.023$ ) (Tabla 14-A en anexo 4). Por otro lado, en los pacientes en diálisis hubo una mayor proporción de pacientes con GSH disminuido en aquellos  $E_{inc} > Pc 75$  (50.0%,  $p=0.036$ ) (Tabla 15-A en anexo 4).

Al igual que en el caso del cIMT, se utilizó regresión lineal la cual mostró que la hemoglobina ( $\beta= 0.001$ ,  $p= 0.040$ ) fue un predictor independiente de  $E_{inc}$  con  $R^2= 0.099$  para el modelo completo (Tabla 7). La regresión logística mostró que tanto una iPTH alta (OR 2.96; IC 95% 1.01, 8.63) como una iPTH baja (OR4.77; IC 95% 1.04, 21.86) representaron una mayor probabilidad de tener un  $E_{inc} > Pc 75$  (Tabla 8).

<b>Tabla 7. Regresión lineal múltiple del <math>E_{inc}</math> en los pacientes con enfermedad renal crónica (n=134):</b>			
<b>Paso 1. Ajustando por las variables clínicas<sup>(1)</sup></b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>Valor de B</b>	<b>B estandarizada</b>	<b>Valor de p</b>
<b>NINGUNA</b>			
<b>Paso 2. Ajustando por variables clínicas y bioquímicas básicas<sup>(2)</sup></b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>Valor de B</b>	<b>B estandarizada</b>	<b>Valor de p</b>
<b>NINGUNA</b>			
<b>Paso 3. Ajustando por variables clínicas, bioquímicas completas y mediadores de inflamación<sup>(3)</sup></b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>Valor de B</b>	<b>B estandarizada</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Hemoglobina</b>	0.001	0.261	0.040
(1) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, zs de IMC (2) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, zs de IMC, hemoglobina, albúmina, Log de TGL, HDL-C, LDL-C, Producto CaxP, Log de iPTH. (3) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, zs de IMC, hemoglobina, albúmina, Log de TGL, HDL-C, LDL-C, Producto CaxP, Log de iPTH, log de hsCRP, log de ON, GSH, log de MDA, Homocisteína. $R^2$ 0.099			

<b>Tabla 8. Regresión logística de la probabilidad de tener un Einc &gt; Pc 75 en los pacientes con enfermedad renal crónica (n=134):</b>				
<b>Paso 1. Ajustando por variables clínicas<sup>(1)</sup></b>				
VARIABLE	Valor de B	Valor de p	OR	IC 95%
NINGUNA				
<b>Paso 2. Ajustando por variables clínicas y bioquímicas básicas<sup>(2)</sup></b>				
VARIABLE	Valor de B	Valor de p	OR	IC 95%
iPTH aumentada	1.048	0.051	2.85	0.99, 8.14
iPTH disminuida	1.686	0.019	5.39	1.31, 22.15
<b>Paso 3. Ajustando por variables clínicas, bioquímicas completas y mediadores de inflamación<sup>(3)</sup></b>				
VARIABLE	Valor de B	Valor de p	OR	IC 95%
iPTH aumentada	1.086	0.047	2.96	1.01, 8.63
iPTH disminuida	1.56	0.044	4.77	1.04, 21.86
<p>(1) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, estado nutricional.</p> <p>(2) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, estado nutricional, anemia, hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia, HDL-C bajo, LDL-C alto, Producto CaxP, iPTH.</p> <p>(3) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, estado nutricional, anemia, hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia, HDL-C bajo, LDL-C alto, Producto CaxP, iPTH, hsCRP, ON, GSH, MDA, Homocisteína</p>				

En los pacientes en diálisis la regresión lineal mostró que la hemoglobina ( $\beta = 0.018$ ,  $p = 0.047$ ) fue el único predictor independiente de Einc con  $R^2 = 0.087$  (Tabla 9). La regresión logística mostró que ninguna de las variables se asoció a una mayor probabilidad de tener un Einc > Pc 75.

<b>Tabla 9. Regresión lineal del Einc en los pacientes en diálisis (n=95):</b>			
<b>Paso 1. Ajustando por las variables clínicas<sup>(1)</sup></b>			
VARIABLE	Valor de B	B estandarizada	Valor de p
NINGUNA			
<b>Paso 2. Ajustando por variables clínicas y bioquímicas básicas<sup>(2)</sup></b>			
VARIABLE	Valor de B	B estandarizada	Valor de p
Ca x P	-0.002	-0.234	0.047
<b>Paso 3. Ajustando por variables clínicas, bioquímicas completas y mediadores de inflamación<sup>(3)</sup></b>			
VARIABLE	Valor de B	B estandarizada	Valor de p
Hemoglobina	0.018	0.347	0.020
<p>(1) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, zs de IMC</p> <p>(2) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, zs de IMC, hemoglobina, albúmina, Log de TGL, HDL-C, LDL-C, Producto CaxP, Log de iPTH.</p> <p>(3) Variables incluidas en el modelo: Género, Edad, tiempo en tx sustitutivo, estadio de la ERC, zs de IMC, hemoglobina, albúmina, Log de TGL, HDL-C, LDL-C, Producto CaxP, Log de iPTH, log de hsCRP, log de ON, GSH, log de MDA, Homocisteína. <math>R^2 = 0.087</math></p>			

## **DISCUSION:**

Como hallazgos principales de nuestro estudio encontramos que el promedio de cIMT de todos los pacientes fue de  $0.528 \pm 0.089$  y el 70.9% tuvo cIMT mayor 0.470 mm, valor reportado como normal en un grupo de niños mexicanos sanos (50). Los pacientes en prediálisis ya presentaban cIMT incrementado. Otros autores han obteniendo resultados variados en los valores de cIMT, dependiendo, sobre todo, del tipo de pacientes incluidos en cada estudio:

**Tabla 10. Valores de cIMT reportados por distintos autores:**

<b>Autor</b>	<b>cIMT(mm)</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Observaciones</b>
Ece 2006	$0.730 \pm 0.009$	Prediálisis y DP	
Canpolat	$0.420 \pm 0.060$	Prediálisis	
	$0.520 \pm 0.090$	HD, DP	
Bakkaloglu 2009	$0.620 \pm 0.130$	DP	9 centros distintos
Briese 2006	$0.578 (0.480-0.800)$	HD, DP, TR	Retrospectivo, 4 medidas, técnica Pignoli 1986
Civilibal 2007	$0.510 \pm 0.080$	HD, DP	
Dursun 2009	$0.490 \pm 0.040$	Prediálisis	
	$0.550 \pm 0.060$	DP	
	$0.600 \pm 0.050$	HD	
Litwin 2005	$0.440 \pm 0.060$	Prediálisis	
	$0.480 \pm 0.050$	HD, DP	
Litwin 2008	$0.440 \pm 0.060$	Prediálisis	Valores basales
	$0.500 \pm 0.010$	DP, HD, TR	Valores basales
	$0.470 \pm 0.060$	Prediálisis	Valores 12.0 $\pm$ 4.4 meses después
	$0.530 \pm 0.070$	DP, HD, TR	Valores 12.0 $\pm$ 4.4 meses después
Mitsnefes 2005	$0.430 \pm 0.070$	Prediálisis	
	$0.480 \pm 0.080$	DP, HD	
Muscheites 2008	$0.423 \pm 0.056$	Prediálisis, HD, DP, TR	
Poyrazoglu	$0.560 \pm 0.070$	HD, DP	2 ultrasonografistas distintos
Shroff 2007	$0.460 \pm 0.120$	HD, DP	
Sozeri 2010	$0.580 \pm 0.010$	Prediálisis	
	$0.520 \pm 0.1970$	HD	
	$0.500 \pm 0.130$	DP	

HD: hemodiálisis, DP: Diálisis peritoneal, TR: trasplantados de riñón. Los valores del cIMT se reportan en medias  $\pm$  SD o mediana (rango)



Chavarría y col (65) reportaron una prevalencia de cIMT elevado del 48%, sin embargo estos autores tomaron como punto de corte los valores normales reportados por Jourdan en pacientes alemanes que solo incluyen niños de 10 a 20 años de edad (56). En nuestro estudio incluimos niños desde los 6 años de edad, por lo que hubo la necesidad de tomar como punto de corte el Pc 75. Canpolat y col (96) reportaron una prevalencia de cIMT incrementado en pacientes prediálisis de 15%, y en pacientes de HD del 74%. El resto de los autores revisados no fijó un punto de corte para considerar cIMT incrementado o normal, sino que lo analizaron como variable continua. Las diferencias étnicas pudieran ser un motivo de dichos hallazgos, lo cual deberá motivar esfuerzos futuros para crear nuestras propias tablas para niños con enfermedad renal crónica.

Respecto a los factores asociados al incremento en el cIMT, otros autores han demostrado asociación positiva significativa del cIMT con la edad (67, 97, 98), la duración del tratamiento sustitutivo (67, 98), la TAS (67, 99, 100), la TAD (63, 67, 96, 99), la TA media (62, 67), la dosis de quelantes de fósforo basados en calcio (64, 101), la dosis de calcitriol (63, 64, 94), el fósforo en sangre (94, 97, 98, 101), el producto CaxP (94, 96, 101), los productos CaxP históricos (64), iPTH (94, 96, 102), colesterol total (63, 100), LDL-C (99), hs-CRP (93, 96), y homocisteína (63, 93). Encontramos también en la literatura asociaciones negativas significativas del cIMT con el peso, la talla, la velocidad de filtración glomerular (96), la hemoglobina (67, 93, 96), la albúmina (64, 67, 93, 96), y HDL-C (99). Estos autores han encontrado como variables predictoras independientes del cIMT a la hipoalbuminemia (93), la dosis acumulada de quelantes de fósforo basados en calcio (64, 99) y de calcitriol (94, 99), la TAD indexada (63), la TAM, una menor edad, los productos Ca x P históricos (64), el tiempo en diálisis (67), el producto CaxP (101), fosfatasa alcalina (97) iPTH (94, 96).

En nuestro caso encontramos la asociación del cIMT con los siguientes factores de riesgo:

1.- Los niveles de fósforo en sangre y del producto CaxP se correlacionaron de manera negativa con el cIMT, el producto Ca x P fue menor en los pacientes con cIMT > Pc 75 y fue un predictor independiente del cIMT.

En los pacientes en diálisis Ca x P también se correlacionó de manera negativa con cIMT. Cuando analizamos a los pacientes prediálisis el producto Ca x P se correlacionó de manera positiva con el Einc y fue predictor independiente del mismo. El fósforo y el producto Ca x P fueron significativamente menores en los pacientes en HD que en los prediálisis y en DP. A diferencia del calcio en sangre, el fósforo, al igual que el producto Ca x P estuvo también significativamente correlacionado con cIMT en el grupo total de pacientes y en el grupo de pacientes en diálisis. Otros autores han demostrado correlación positiva significativa del cIMT con el fósforo (94, 97, 98,101), el producto CaxP (94, 96, 101), y los productos CaxP históricos (64) así como con la dosis de quelantes de fósforo basados en calcio (64, 101), y con la dosis de calcitriol (63, 64, 94). Así mismo, han encontrado como predictoras independientes del cIMT al producto CaxP (101), los productos CaxP históricos (64), fosfatasa alcalina (97), la dosis acumulada de quelantes de fósforo basados en calcio (64, 99) y de calcitriol (94, 99).

Es probable que estemos indicando dosis particularmente altas de quelantes de fósforo basados en calcio, lo cual podría ser la explicación tanto de la prevalencia baja de hiperfosfatemia en nuestro corte transversal al compararla con otros autores, como, de manera indirecta, de su correlación negativa (y la del producto CaxP en consecuencia) con el cIMT. El estudio de Mitsnefes (101) es particularmente interesante al respecto, ya que encontró que, mientras en los pacientes prediálisis el cIMT se correlacionó con el producto CaxP, en los pacientes en diálisis, se asoció más bien a la dosis de quelantes de fósforo basados en calcio y a la dosis de calcitriol, y ya no al producto CaxP. En nuestros pacientes prediálisis hay asociación positiva del cIMT con el producto Ca x P que pudiera reflejar el

tratamiento con los quelantes de fósforo de la enfermedad ósea metabólica menos estricto y por menor tiempo.

2.- En el grupo total de pacientes los niveles en sangre de iPTH se correlacionaron de manera positiva con el cIMT, los pacientes con  $cIMT > Pc 75$  tuvieron concentraciones mayores de iPTH y los pacientes con iPTH incrementada tuvieron una probabilidad significativamente mayor de tener un  $cIMT > Pc$ , hallazgo que se presentó también en los pacientes en diálisis. En el grupo total de pacientes aquellos con  $Einc > Pc 75$  tuvieron una mayor proporción de pacientes con iPTH baja y los que tuvieron hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo tuvieron una mayor probabilidad de  $Einc > Pc 75$ . Las concentraciones de iPTH fueron menores en los pacientes en prediálisis y similares en los pacientes en HD y DP. Esta asociación positiva del cIMT con iPTH es consistente con lo reportado anteriormente (94, 96, 102). PTH puede, por sí misma, contribuir al daño vascular por mecanismos distintos a los mediados por las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, permitiendo un engrosamiento de la pared vascular (103) o favoreciendo un incremento crónico de la tensión arterial.

3.- En el grupo total de pacientes y en los pacientes en diálisis, los que tuvieron hipoalbuminemia tuvieron una probabilidad mayor de tener un  $cIMT > Pc 75$ . Esto coincide con lo reportado por otros autores (64, 67, 93, 96). Los pacientes en DPA tuvieron las concentraciones más bajas de albúmina y la mayor proporción de pacientes con hipoalbuminemia respecto a los pacientes prediálisis y en HD. El mecanismo de daño vascular en la hipoalbuminemia no es del todo conocido pero se sabe que los niveles bajos de albúmina, uno de los determinantes principales del síndrome malnutrición-inflamación-ateroesclerosis (MIA) es un fuerte predictor de la mortalidad en pacientes con diálisis (104). Un estudio longitudinal en adultos ha demostrado que hs-CRP, cIMT y la albúmina fueron predictores de la mortalidad a largo plazo en pacientes con ERC (105). De manera

interesante, en el grupo total de pacientes y en los pacientes en diálisis el zIMC fue menor entre los pacientes con  $cIMT > Pc 75$  y, aunque los valores de  $p$  fueron mayores de 0.050, los tamaños del efecto fueron de 0.37 y 0.30 respectivamente, por lo que, tomando en cuenta también que tener hipoalbuminemia representó una mayor probabilidad de  $cIMT > Pc 75$ , es probable que la correlación negativa del  $cIMT$  con  $P$  y  $CaxP$  nos traduzca una asociación del  $cIMT$  con un estado nutricional deteriorado.

4.- Las concentraciones de GSH fueron significativamente menores en los pacientes con  $cIMT > Pc 75$ , hallazgo que se observó también en los pacientes en diálisis aunque, en este último caso, con  $p=0.167$ , con un tamaño del efecto de 0.33. GSH fue predictor independiente del  $cIMT$  en este último grupo de pacientes. GSH fue significativamente menor entre los pacientes con DPA respecto a los pacientes prediálisis y en HD. Al respecto, Ece y col. (106) no encontraron, al estudiar a 19 pacientes prediálisis y 10 pacientes en DP, diferencias significativas en los valores de SOD eritrocitaria, GSH, MDA, hs-CRP, LDL-C,  $TNF\alpha$ , IL-6 entre los grupos de tratamiento. No encontramos en la literatura antecedente de la asociación de GSH con el  $cIMT$ . Características propias de los pacientes con ERC como la hipertensión, la restricción en la dieta de frutas y vegetales frescos para evitar la hiperkalemia con el descenso subsecuente de los niveles de vitamina C, los predisponen a mayores niveles de estrés oxidativo que a las personas sanas (35). Se ha demostrado que cada sesión de HD induce estrés oxidativo con la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la superficie de las membranas de los dializadores por la activación de los neutrófilos polimorfonucleares debido a la bioincompatibilidad, mientras se produce una pérdida concomitante de vitaminas antioxidantes a través del proceso de diálisis por sí mismo. Mimic-oka y col han demostrado una actividad disminuida de SOD y de GSH en los pacientes sometidos a HD. (107). Este desbalance entre estrés oxidativo y capacidad antioxidante conduce a disfunción endotelial, oxidación de moléculas de LDL-C

que dañan la íntima arterial, desencadenando la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria, dando como resultado un proceso inflamatorio que, a la larga va a favorecer la aterogénesis (34).

5.- En el grupo total de pacientes LDL-C fue predictor independiente del cIMT. Las concentraciones de LDL-C fueron mayores en los pacientes en DPA que en los pacientes en HD. Briese y colaboradores (99) encontraron una correlación positiva entre LDL-C y cIMT. Las LDL-C oxidadas, son transportadas al espacio sub endotelial de los vasos, donde son fagocitadas por macrófagos dando lugar a la formación de células espumosas que liberan hacia el interior de las capas íntima y media del vaso citocinas (IL- $\beta$ , TNF $\alpha$ ), metamieloproteína 9 (MMP-9), especies reactivas de oxígeno, y otros factores tisulares que llevan a su engrosamiento y posterior aterosclerosis (108).

6.- De los 134 pacientes estudiados y los pacientes en diálisis, aquellos tratados con HD el promedio del cIMT fue mayor. Los pacientes con cIMT > Pc 75 tuvieron una mayor proporción de pacientes en HD. El tratamiento con HD fue predictor independiente del cIMT y los pacientes en HD tuvieron una mayor probabilidad de un cIMT > Pc 75. Chavarría y col. (65), encontraron que el tratamiento con HD se asoció a una mayor probabilidad de un cIMT incrementado. Un cIMT mayor en los pacientes en HD respecto a los pacientes en DPA no es una constante, y la mayoría de los autores revisados no analizan esta posibilidad aunque ya ha sido reportado con anterioridad (67, 100). Los pacientes en HD pudieran tener más riesgo de daño cardiovascular por varias razones, siendo la más factible, el contacto de las células sanguíneas y los sistemas del complemento a una superficie extraña (membrana) lo que llevaría a una liberación incrementada por parte de los leucocitos de ROS, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, TNF $\alpha$ , péptido quimio táctico de monocitos tipo 1 e interferón. Este contacto de la sangre con la membrana también activa al complemento por la vía alterna y todo el proceso inflamatorio subsecuente podría ser la causa de un mayor daño vascular

(109). No obstante, es necesario interpretar con cuidado estos resultados ya que, primero: no encontramos que las concentraciones de mediadores de inflamación fueran significativamente diferentes entre los modos de tratamiento, ni entre los pacientes con cIMT menor o mayor al Pc 75. Segundo, las concentraciones de albúmina y de GSH fueron significativamente menores, mientras que las concentraciones de LDL-C (significativamente) y de iPTH (no significativamente) fueron mayores en los pacientes en DPA que en los pacientes en HD y todas estas variables, mostraron en el análisis multivariado en el grupo de pacientes en alguna forma de diálisis, estar asociadas al cIMT. Finalmente: aunque la diferencia en la probabilidad de tener un cIMT > Pc 75 en el análisis de todos los pacientes es mucho mayor en los pacientes en HD (OR 57.06) que en los pacientes con DPA (OR 6.98) al compararlos contra los pacientes en prediálisis, un número no determinado, pero sin duda significativo de nuestros pacientes, antes de tratarse con HD, fueron tratados con DP. Dado que en la práctica son pocos los pacientes pediátricos que, como parte de su tratamiento, ingresan como terapia sustitutiva de elección a HD en lugar de a DP, plantear un proyecto donde se incluyeran pacientes que sólo hubieran tenido DPA y HD hubiera sido poco factible para los fines de esta tesis, pero, sin duda, esta es una debilidad de nuestro estudio y una oportunidad de mejora para estudios posteriores.

Contrario a nuestras hipótesis, los marcadores de inflamación no mostraron alguna asociación con el cIMT o Einc.

Son escasos los estudios que evalúen Einc como marcador de rigidez arterial en niños con ERC, a pesar de que, al incluir en su cálculo el cIMT, sea un marcador preciso de la distensibilidad arterial (Tabla 11). No encontramos diferencia en el Einc entre los distintos estadios de la ERC lo cual coincide con los resultados de Rinat (110), pero contrasta con los de Mitsnefes (101) quien encontró que los pacientes en diálisis tenían Einc significativamente mayores que los pacientes prediálisis.

**Tabla 11. Resultados de Einc reportados por distintos autores**

<b>Autor</b>	<b>Einc (kPax10<sup>3</sup>)</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Observaciones</b>
Rinat 2010	0.24 ± 0.13	47 estadios 3 y 4	6 m a 18 a edad
	0.27 ± 0.11	23 estadio 5	
Mitsnefes 2005	0.31 ± 0.13	44 prediálisis	6 a 21 a de edad
	0.42 ± 0.17	16 diálisis	

En nuestro estudio, en el análisis de los pacientes prediálisis el producto Ca x P se correlacionó significativamente de manera positiva con Einc, no encontramos antecedentes de esta asociación en estudios previos. Al igual que para la asociación con cIMT, en el análisis de los pacientes en alguna forma de diálisis, la proporción de pacientes con concentraciones de GSH < Pc 75 fue mayor entre los pacientes con Einc > Pc 75, no obstante, esta relación se invirtió cuando se analizó al grupo en su totalidad. Atribuimos esto a que, como se explicó anteriormente, son los pacientes en diálisis, sobre todo aquellos con hemodiálisis, los que están en un mayor riesgo de disminución de sus mecanismos antioxidantes, y por lo tanto, de mayor daño vascular.

Por otro lado, la proporción de pacientes con iPTH baja fue mayor en los pacientes con Einc > Pc 75 y en la regresión logística del total de los pacientes, aquellos con iPTH baja y alta mostraron mayor probabilidad de un Einc > Pc 75. No obstante, sólo 17 pacientes tuvieron iPTH por debajo de los valores recomendados y los límites inferiores de los intervalos de confianza al 95% en ambos casos son muy cercanos a 1 (1.01 para hipoparatiroidismo y 1.04 para hiperparatiroidismo). Mitsnefes y cols. (101) encontraron correlación del Einc con iPTH y ésta resultó ser predictora independiente del mismo. El mecanismo exacto por el que se produce hipoparatiroidismo no se conoce, sin embargo, desde hace varios años se han descrito polimorfismos en el gen del receptor de vitamina D (111) y, como en el caso del

hiperparatiroidismo, alteraciones en el receptor sensor de calcio, han sido implicados (112). Así mismo, con el uso de altas dosis de quelantes de fósforo basados en calcio y el tratamiento agresivo con análogos de la vitamina D para el hiperparatiroidismo, el hipoparatiroidismo es otra complicación posible de la enfermedad ósea metabólica del paciente con ERC. Como consecuencia del hipoparatiroidismo, el hueso adinámico, relativamente inerte, no puede depositar en su interior de manera adecuada el calcio lo que lleva a una mala regulación del mismo en sangre. En este contexto, las cargas de calcio, ya sea en la diálisis o en forma de quelantes de fósforo, llevan a hipercalcemia lo que hace que, otros tejidos afines al calcio distintos al hueso, como los vasos sanguíneos, depositen calcio en sus paredes. Un aumento en la probabilidad de calcificaciones vasculares en pacientes con hipoparatiroidismo ha sido demostrado anteriormente por otros autores (113). Galassi y colaboradores (114) en 109 pacientes adultos tratados con hemodiálisis, de los cuales 64 eran diabéticos, estudiaron el efecto de las sales de calcio sobre la actividad de la hormona paratiroidea y la posibilidad de calcificaciones vasculares, encontrando que los pacientes tratados con quelantes de fósforo basados en calcio tuvieron mayor probabilidad de desarrollar hipoparatiroidismo y mayores valores de calcio arterial coronario (medido por tomografía computada de haz de electrones) que los pacientes tratados con Sevelamer. De igual modo Toussaint y colaboradores (115), al estudiar longitudinalmente a 48 pacientes adultos con filtrado glomerular de entre 17 y 55 ml/min, en busca de asociación entre calcificaciones vasculares y rigidez arterial, realizaron tomografías computadas y midieron velocidad de la onda del pulso (PWV) encontrando que los valores de calcificaciones vasculares se correlacionaron de manera positiva con los valores de la PWV ( $r = 0.33$ ,  $p = 0.05$ ). De igual forma encontraron que el producto  $Ca \times P$  se correlacionó positivamente con PWV ( $r = 0.36$ ,  $p = 0.02$ ). Aunque no medimos la presencia de calcificaciones en nuestros pacientes, es posible que este sea el mecanismo por el cual, los pacientes tanto con hipoparatiroidismo como con hiperparatiroidismo tengan un mayor riesgo de tener un Einc



mayor al Pc 75. Agregar como variable de resultado la presencia de calcificaciones sería de utilidad en estudios posteriores.

En la regresión lineal, la hemoglobina fue el único predictor independiente del Einc, hallazgo que se repitió en los pacientes con cualquier forma de diálisis pero no así en los prediálisis. Creemos que esta asociación se debe a una menor distensibilidad vascular originada por una mayor densidad sanguínea. El hecho de que sean los pacientes en diálisis, quienes reciben, en su gran mayoría, tratamiento con eritropoyetina, quienes presentan este hallazgo, apoya esta posibilidad.

En resumen, la prevalencia de un cIMT por arriba de los valores normales de niños mexicanos sanos reportados con anterioridad (50) es alta entre los pacientes que estudiamos, incluso entre aquellos con ERC en estadios prediálisis de la enfermedad. El motivo podría, según nuestros resultados, y de acuerdo con los autores revisados, estar asociado a una menor capacidad antioxidante de los pacientes, particularmente aquellos que ya han iniciado alguna forma de diálisis, consecuencia de niveles bajos de GSH. Esta disminución en los mecanismos antioxidantes favorecería que las partículas de LDL-C circulantes sufrieran oxidación y, al ser transportadas al espacio sub endotelial de los vasos, ser fagocitadas por macrófagos dando lugar a la formación de células espumosas que liberarían hacia el interior de las capas íntima y media del vaso citocinas (IL- $\beta$ , NTF $\alpha$ ), metamieloproteinasa 9 (MMP-9), especies reactivas de oxígeno, y otros factores tisulares que llevaran a su engrosamiento vascular y posterior aterosclerosis (108). Si a esto agregamos un estado nutricional precario, particularmente en los pacientes en diálisis y un ambiente de desequilibrio en el metabolismo calcio fósforo donde estuviéramos usando dosis elevadas de quelantes de fósforo basados en calcio y de análogos de la vitamina D, al grado de provocar, en nuestro corte transversal, hipofosfatemia con disminución de los

valores del producto  $Ca \times P$ , la calcificación vascular podría verse favorecida y con ella, un aumento en la rigidez vascular.

Concluyendo, encontramos que, tanto los factores de riesgo tradicionales como son la evolución progresiva de la enfermedad a estadio 5 con la necesidad de tratamiento dialítico; las alteraciones del metabolismo calcio fósforo con el hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo resultantes; la dislipidemia y la hipoalbuminemia (acompañada de desnutrición); así como la disminución de mecanismos antioxidantes de nuestro organismo (particularmente en las concentraciones de GSH) se asociaron a un incremento en el cIMT y el Einc y, en consecuencia, a un mayor riesgo cardiovascular en los pacientes pediátricos que estudiamos. El papel de la hemodiálisis como un factor de riesgo cardiovascular es dudoso.

Por último, reconocemos las limitaciones de nuestro estudio, entre otras: el diseño de estudio transversal no nos permite establecer asociaciones que intenten demostrar causalidad sino solo asociaciones. Medimos en una sola ocasión las variables de interés, mismas que son cambiantes y dinámicas. El número de pacientes por grupo de tratamiento pudo no ser suficiente para demostrar las asociaciones reales dentro de cada uno de ellos. No pudimos evaluar de manera precisa la adherencia al tratamiento con quelantes de fósforo y calcitriol. A pesar de intentar evaluar los pacientes sin sobrecarga hídrica, la valoración de su estado nutricional no fue exacta debido a que se usaron peso, talla, zSIMC, talla para edad y no otros métodos (DEXA) más precisos. No contamos con un método automatizado para la evaluación de la rigidez arterial, lo cual será motivo de otro estudio para validar la metodología para su uso posterior como un marcador subrogado de la misma. Dadas las características clínicas de los pacientes pediátricos, es poco común que ingresen a HD como forma electiva de tratamiento sustitutivo inicial y que permanezcan en

ella durante mucho tiempo, de ahí que la mayoría de los pacientes en HD, tuvieron un tiempo no evaluado de tratamiento en diálisis peritoneal previo.

Consideramos como oportunidades de mejora para estudios posteriores: medir las variables de interés en varias oportunidades de manera longitudinal y buscar la asociación de los promedios de tales variables permitiría mejores inferencias. Estudios interinstitucionales, donde los tamaños de muestra pudieran calcularse, incluso para cada grupo de tratamiento. Buscar un estricto apego de los pacientes al tratamiento y un registro adecuado del mismo. Usar mediciones del estado nutricional más precisas. Buscar que los pacientes en HD tengan a ésta como su única forma de tratamiento. Realizar mediciones de Einc con métodos automatizados (Echotracking).

## **CONCLUSIONES:**

En nuestros pacientes pediátricos con ERC el cIMT y el Einc, como marcadores de riesgo vascular, estuvieron asociados a factores de riesgo tradicionales como el producto Ca x P, iPTH, hipoalbuminemia, y LDL-C incrementados, pero también a la disminución en los mecanismos antioxidantes (GSH) y a el tratamiento con hemodiálisis.



## **BIBLIOGRAFIA:**

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (Suppl 1): S1-S266
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. Am J Kidney Dis 2005; 45 (Suppl 3): S1-S154
3. <http://www.usrds.org/2009> (última consulta 12 noviembre 2012)
4. Paniagua R, Ramos A, Fabian R, et al. Chronic kidney disease and dialysis in México. Perit Dial Int 2007; 27: 405-409
5. Dirección General de Información en Salud, Secretaría de Salud/ INEGI 2008
6. Treviño-Becerra, Alejandro. Tratamientos sustitutos en enfermedad renal: diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal Cirugía y Cirujanos 2009; 77: 411-415
7. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 1999; 9: S16-S23
8. Matteucci MC, Wühl E, Picca S, et al. ESCAPE trial group. Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17: 218-226

9. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1918-1927
10. Goicoechea M, García de Vinuesa S, et al. Predictive cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67 (Suppl 93): S35-S38
11. Bayes B, Pastor MC, Bonal J, et al. Homocysteine, C reactive protein, lipid peroxidation and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 106-112
12. Bayes B, Pastor MC, Bonal J, et al. New cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease: role of folic acid treatment. *Kidney Int* 2005; 67 (Suppl 93): S39-S43
13. Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, Heimbürger O, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int* 2002; 62:1791- 1798
14. Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, et al. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:44-52
15. Yeun JY, Livine RA, Mandatillo V, et al. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 469-476.

16. Noh H, Lee SW, Kang SW, Shin SK, Choi KH, Lee HY et al.: Serum C-reactive protein: a predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998; 18: 387-394
17. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K: Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1956-1960
18. Frank F, Kooman J, Leunissen KML. The predictive value of C-reactive protein en end state renal disease: is it clinically significant? *Blood Purif* 2006; 24: 335-341.
19. Bergstorm J, Heimbürger O, Lindholm B, et al.. Elevated C-reactive protein is an strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis (HD) patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 573-577
20. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658.
21. Duclox D, Bresson-Vautrin C, Kribs M, et al. C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 1417-1422.
22. Wang AY, Woo J, Lam CW, et al. Is a single time point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1871-1879.
23. Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B, et al. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1684-1688.



24. Zocalli C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens* 2000; 18: 1207-1213.
25. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, et al. Endothelin antagonism and interleukin 6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890-1896.
26. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-2168.
27. Pasceri V, Chang JS, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531-2534.
28. Verma S, Badiwala MV, Weisel RD, et al. C-reactive protein activates NFkB signaling pathway in saphenous vein endothelial cells: implications for atherosclerosis and restenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1886-1891.
29. Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al. C-reactive protein up regulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003; 107: 1783-1790.
30. Li SH, Szmítko PE, Weisel RD, et al. C-reactive protein up regulates complement-inhibitory factors in endothelial cells. *Circulation* 2004; 109: 833-836.

31. Torzewsky J, Torzewsky M, Bowyer DE, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1386-1392.
32. Abbas Abul K. *Inmunología celular y molecular*. 5a ed. Ed Elsevier, 2004. p. 563.
33. Panichi V, Maggiore U, Taccola D, et.al. Interleukin 6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1154-1160.
34. Kao MPC, Ang DSC, Pall A, et al. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options *J Hum Hypertens* 2010;24:1-8
35. Localleli F, Canaud B, Eckardt KU, et al. Oxidative stress in end-stage renal Disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1272-1280
36. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408: 239-247.
37. Deschamps-Latscha B, Drueke T, Witko-Sarsat V. Dialysis-induced oxidative stress: biological aspects, Clinical consequences, and therapy. *Semin Dialysis* 2001; 14: 193-199
38. Dounousi E, Papavisoliou E, Makedou A, et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 752-760

39. Vaziri ND, Dicus M, Ho ND, et al. Oxidative stress and dysregulation of superoxide dismutase and NADPH oxidase in renal insufficiency. *Kidney Int* 2003; 63: 179-185
40. Cachofeiro V, Goicoechea M, de Vinuesa SG, et al. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic Kidney Disease and cardiovascular Disease. *Kidney Int Suppl* 2008; S4-9
41. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5:4
42. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*. 1989; 320: 915-924.
43. Yla-Herttuala S, Palinsky W, Rosenfeld ME et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerosis lesions of rabbit and man. *J Clin Invest* 1989; 84: 1086-1095.
44. Gohto M, Nagase S, Aoyagi K. Thiobarbituric acid reactive substances are increased in the subcutaneous fat tissue of patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 713-717.
45. Schwartz V, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary artery atherosclerotic lesions in patients with end stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 218-223
46. Silverstein DM. Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1445-1452

47. Morris ST, Jardine AG. The vascular endothelium in chronic kidney failure. *J Nephrol* 2000; 13: 96-105
48. Mallanaci F, Tripepi G, Cutrupi S, et al. Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardialopathy in patients with end stage renal disease. *Kidney Int* 2005; 67: 2330-2337
49. Annu K, Soveri I, Zilmer M, et al. Endothelial function, C reactive protein and oxidative stress in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2005; 18: 721-726
50. Rabago R, Gómez-Díaz RA, Tanus J, et al. Carotid intima-media thickness in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 2599-2602
51. De Groot E, Hovingh K, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: III-3 a III-38
52. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: Recommendations for standard assessment for clinical research: A Scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2009; 54: 919-950.
53. Bots ML, Dijk JM, Oren A, et al. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens*; 20: 2317-2325.

54. Sass C, Herberth B, Chapet O, et al. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislass cohort; effect of age, sex anthropometry and blood pressure. *J Hypertens* 1998; 16: 1593-1602.
55. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, et al. Effect of age on intima-media thickness on childhood. *Heart vessels* 2004; 19: 189-195.
56. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility for large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens* 2005; 23: 1707-1715.
57. Davies JI, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weakness. *J Hypertens* 2003; 21: 463-472
58. Aggoun Y, Szezepanski I, Bonnet D. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerosis events in children. *Pediatr Res* 2005; 58: 173-178
59. Isnard RN, Pannier BM, Laurent S, et al. Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension: a noninvasive study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:399-405
60. Laurent S; Cockcroft J, van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-2605.
61. Lilien MR, Koemans HA, Schröder CH. Hemodialysis acutely impairs endothelial function in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 200-204

62. Poyrazoglu HM, Düsünsel R, Yikilmaz A, et al. Carotid artery thickness in children and young adults with end stage renal disease. *Pediatric Nephrol* 2007; 22: 109-116
63. Civilibal M, Caliskan S, Oflaz H, et al. Traditional and new cardiovascular risk markers and factors in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1021-1029
64. Litwin M, Wühl E, Jourdan C et al. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1494-1500
65. Chavarría LA, Aguilar-Kitsu A, Rosas P, et al. Intima media thickness in children undergoing dialysis. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1557-1564.
66. Prasad N, Kumar S, Singh A, et al. Carotid intimal thickness and flow-mediated dilatation in diabetic and nondiabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2009; 29 (S2): S96-S101
67. Dursun I, Poyrazoglu HM, Gunduz Z, et al. The relationship between circulating endothelial microparticles and arterial stiffness and atherosclerosis in children with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24:2511-8
68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> (última consulta 23 de octubre de 2012)
69. Murray RK, Bender DA, Botham KM, et al. *Harper Bioquímica ilustrada*. 28a. ed., Ed McGraw Hill. 2010, pp. 98-102.

70. Beutler E, Duron O, Mikus B. Improved method for determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med* 1963; 61: 882-888
71. Gallardo JM.: Evaluación del sistema antioxidante en el semen normal. *Rev. Invest. Clín.* 2007; 59: 42-47.
72. Wade CR, van Rij AM. Plasma thiobarbituric acid reactivity: Reaction conditions and the role of iron, antioxidants and lipid peroxy radicals on the quantitation of plasma lipid peroxides. *Life Sci* 1988; 43: 1085-1093
73. Flores J. *Farmacología Humana*. 5a Ed. España. Ed. Masson 2008, pp. 391-406.
74. Pérez R, Andrés. El papel del óxido nítrico en la hemodinámica hemostasia e inflamación. *Rev. Cubana, Estomatol.* 1997; 34: 84-86
75. Gallardo J. *Oxido Nítrico: Método de Greiss*. Laboratorio de Toxicología. Protocolos y Técnicas de Laboratorio. Mexico D.F., Mexico. 1999
76. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999;19:217-46.
77. <http://www.rae.es> (última consulta 02 de junio de 2011)
78. [http://www.insp.mx/ensanut/resultados\\_ensanut.pdf](http://www.insp.mx/ensanut/resultados_ensanut.pdf) (última consulta 08 de noviembre de 2012)

79. Cole T, Bellizzi M. Establishing a Standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320:1240

80. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/Spanish> (última consulta 02 de junio de 2011)

81. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force on High Blood Pressure in children and adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98:649-658.

82. Falkner B, Daniels SR. Summary of the Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Hypertension*. 2004; 44: 387–388

83. KDIGO. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 288-291

84. World Health Organization. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005: WHO Global Database on Anaemia. In: de Benoist B, McLean E, Egli I and M Cogswell (eds), 2008.

85. <http://www.dicciomed.eusal.es> (última consulta 02 de junio de 2011)

86. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992; 89:495-501.



87. <http://www.intelihealth.com/cgi-bin/dictionary>. (última consulta 02 de junio de 2011)
88. Aguilar SC, Gómez DR, Gómez PF. Dislipidemias de lo clínico a lo molecular. Ed. Intersistemas. 2008; pp. 28.
89. National Kidney Foundation. K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2005; 46 (Suppl1): S1-S96
90. Gunn VL y Nechyba C. Manual Harriet Lane de pediatría. 16 ed. Ed Mosby 2006: pp. 560.
91. Barrat TM, Avner ED, Harmon WE. Pediatric Nephrology. 4a. ed. Ed. Lippincot Williams & Wilkins. 1999. pp. 107-108.
92. KDIGO. Kidney Int 2009, 76 (Suppl 113): S70 a S89
93. Bakkaloglu SA, Saygili A, Sever L, et. al.. Assessment of cardiovascular risk in paediatric peritoneal dialysis patients: a Turkish Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group (TUPEPD) report. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 3525-3532
94. Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP, et al. Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. J Am Soc Nephrol. 2007; 18: 2996-3003.

95. Dursun B, Dursun E, Suylermandal G, et al. Carotid artery intima-media thickness correlates with oxidative stress in chronic hemodialysis patients with accelerated atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1697-1703
96. Canpolat N, Caliskan S, Sever L, et al. *Pediatr Nephrol*. Glucose intolerance: is it a risk factor for cardiovascular disease in children with chronic kidney disease? 2012; 27: 627-35.
97. Ziolkowska H, Brzewski M, Roszkowska-Blaim M. Determinants of the intima-media thickness in children and adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23: 805-11
98. Litwin M, Wühl E, Jourdan C, et al. Evolution of large-vessel arteriopathy in paediatric patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 2552-7
99. Briese S, Wiesner S, Will JC, et al. Arterial and cardiac disease in young adults with childhood-onset end-stage renal disease-impact of calcium and vitamin D therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21:1906-14.
100. Sozeri B, Mir S, Kara OD, Levent E. When does the cardiovascular disease appear in patients with chronic kidney disease? *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 821-828.
101. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, et al. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calcium-phosphorus metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2803-2805.

102. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adult with childhood onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106:100-105.
103. Rostand SG, Drueke TB: Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 383–392
104. Spiegel DM, Raggi P, Smits G et al. Factors associated with mortality in patients new to haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3568–3572
105. Akdag I, Yilmaz Y, Kahvecioglu S, et al. Clinical value of the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome for long-term prediction of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease: a 5-year prospective study. *Nephron Clin Pract* 2008; 108: c99–c105
106. Ece A, Gürkan F, Kervancionglu M. et al. Oxidative stress, inflammation and early cardiovascular damage in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:545-552.
107. Mimic-Oka J, Simic T, Ekmescic V, et al. Erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities in different stages of chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1995; 44: 44–48.
108. Packard RS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54: 24-38.

109. Mutluay R, Degertekin CK, Poyraz F, et al. Dialysis type may predict carotid intima media thickness and plaque presence in end stage renal disease patients. *Adv Ther* 2012; 29: 370-382.
110. Rinat C, Becker-Cohen R, Nir A, et al. A comprehensive study of cardiovascular risk factors, cardiac function and vascular disease in children with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 785-793.
111. Fernández E, Fibla J, Betriu A, Piulats JM, Almirall J, Montoliu J: Association between vitamin D receptor gene polymorphism and relative hypoparathyroidism in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1546-1552.
112. Heidberder E, Gotz R, Schafferhans K, Heidland A: Diminished parathyroid gland responsiveness to hypocalcemia in diabetic patients with uremia. *Nephron* 1986; 42: 285-289.
113. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC: Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1943-1951
114. Galassi A, Spiegel DM, Bellasi A, Block GA, Raggi P. Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident haemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3215-3222.

115. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrol, Dial Transplant* 2008; 23: 586-593.

# **A N E X O S**



## **ANEXO 1:**



### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### ***Nombre del Estudio***

#### **GROSOR INTIMA-MEDIA Y RIGIDEZ DE LA CAROTIDA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA: ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACION**

#### ***Propósito del Estudio***

Su hijo ha sido invitado a participar en el estudio debido a que presenta Enfermedad Renal Crónica (ERC). Dicho estudio de investigación se llevará a cabo en los servicios de Nefropediatría del Hospital de Pediatría del CMN SXXI y de la UMAE Hospital General CM La Raza, así como en la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica de la UMAE Hospital de Especialidades y el Servicio de Gabinete de la UMAE Hospital de Cardiología del CMN SXXI

Su participación es completamente voluntaria, y al ser el participante menor de edad se les solicita a los padres o tutores el consentimiento informado que a continuación se describe. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar

En nuestro país la ERC se ha incrementado en los últimos años. La principal causa de muerte por la enfermedad son las complicaciones cardiovasculares. Se han reconocido marcadores tempranos de daño cardiovascular como el ultrasonido del cuello y ello permite identificar a la población en riesgo de padecer endurecimiento de las arterias y tomar las medidas necesarias para evitar o retardar la presencia de dicha enfermedad.

#### ***Objetivo***

El objetivo del estudio al que ha sido invitado a participar es conocer si su hijo presenta datos sugestivos por ultrasonido de daño cardiovascular temprano. De igual forma se tratará de identificar la presencia de ciertos factores de riesgo en específico (como hipertensión arterial, obesidad, grasas elevadas en su sangre, e inflamación) y su asociación con este daño cardiovascular para que, en la medida de lo posible, su médico pueda tomar las medidas necesarias para que el daño no progrese, como ajustar sus medicamentos, indicar asesoría dietética distinta y/o ejercicio.

Su hijo ha sido invitado a participar ya que padece Enfermedad Renal Crónica y, al igual que él otros niños de los hospitales arriba referidos serán invitados a participar de manera voluntaria.



## **Procedimientos**

Si usted decide que su hijo participe ocurrirá lo siguiente:

1.- Procedimientos que son propios de la atención rutinaria de su hijo:

a) Recolectaremos los resultados de sus últimos exámenes de sangre que, de manera rutinaria su médico tratante le toma a su hijo.

2.- Procedimientos que son propios de esta investigación:

a) Deberá trasladarse con su hijo, con ayuno de 8 horas del niño, en dos ocasiones al Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI, a visita con el Dr. Juan Antonio García Bello, quien lo esperará en la entrada de dicho hospital a la hora convenida (entre las 7 y las 8 de la mañana). Estos traslados serán costeados por usted mismo.

b) En la primera cita el Dr. Juan Antonio García Bello los conducirá al servicio de Radiodiagnóstico del mismo Hospital donde se recostará de manera cómoda, se aplicará un poco de gel frío en la piel de su cuello y se realizará ultrasonido. Este procedimiento dura aproximadamente 15 minutos.

c) Después lo llevará a la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital de Especialidades donde le realizará a su hijo una historia clínica completa, que consiste en preguntas respecto a los antecedentes de enfermedades en su familia, de las enfermedades previas de su hijo y de su enfermedad de los riñones, datos que, se mantendrán en estricta confidencialidad. Así mismo medirá el peso, talla, y se obtendrán mediciones de tensión arterial, procedimientos sin riesgo que se le hacen en cada una de sus consultas habituales. Le tomará a su hijo una muestra de 10 mL de sangre para determinar por técnicas de laboratorio las concentraciones de algunos mediadores de inflamación y de estrés oxidativo. Los estudios de laboratorio que le realizaremos tienen el propósito de saber más sobre su enfermedad. En ningún caso la cantidad de sangre obtenida será mayor de 10 mL para cada participante. Las muestras de sangre obtenidas se identificarán con números y claves solamente para que en ningún momento alguien distinto a los investigadores sepa a quien pertenecen. Se congelarán a - 70°C hasta su procesamiento y el sobrante de las muestras sanguíneas se desechará. Ninguna muestra de sangre será guardada por ningún motivo. Este procedimiento tardará aproximadamente 30 minutos y tienen el inconveniente del dolor de la punción en el brazo, con el riesgo de que se provoque un moretón en el sitio de la punción. Después de esto podrá retirarse.

c) En una segunda cita, los llevará al Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, donde se realizará el ultrasonido de ambos lados de su cuello y en sus piernas, los cuáles no provocan algún dolor y ocasionarán sólo ligera sensación de frío por la aplicación de un gel lubricante sobre la piel de los sitios referidos. Este procedimiento tomará aproximadamente 30 minutos.

Los resultados de los estudios serán proporcionados a su médico tratante para hacer las modificaciones pertinentes de acuerdo a los hallazgos si usted nos lo pide y lo autoriza.

### ***Posibles Beneficios***

La participación de su hijo en el estudio permitirá la identificación temprana por ultrasonido, de daño temprano en sus venas o arterias. De igual forma se tratará de identificar la presencia de ciertos factores de riesgo en específico (como hipertensión arterial, obesidad, grasas elevadas en su sangre, e inflamación) y su asociación con este daño cardiovascular para que, en la medida de lo posible, su médico pueda tomar las medidas necesarias para que el daño no progrese, como ajustar sus medicamentos, indicar asesoría dietética distinta y/o ejercicio.

### ***Posibles inconvenientes***

Existe el inconveniente de desplazarse temprano por la mañana al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI para realizar los estudios en dos ocasiones. Los riesgos que implican los procedimientos del estudio son mínimos pero en algunas ocasiones el procedimiento para tomar las muestras de sangre pueden causar un poco de dolor o una discreta molestia, y es posible que se le pueda formar un moretón.

### ***Privacidad y Confidencialidad***

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarlo (nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial. Es nuestra responsabilidad informarle de los resultados, aclararle sus dudas, mantener una vigilancia adecuada de su salud durante la realización de las pruebas y mantener la confidencialidad de los resultados, ninguna persona ajena al estudio tendrá acceso a su expediente y a la información que obtengamos con sus resultados.

### ***Resultados o información nueva***

Durante el transcurso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo nuevo. Si le llegamos a proporcionar información nueva, le solicitaremos un nuevo consentimiento para seguir participando en este estudio. Los resultados de este estudio se le entregarán a usted en persona con una explicación clara de los mismos, y, si usted así lo requiere y autoriza a su médico tratante.

### ***Participación y Retiro***

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Tanto el niño como los padres son libres de rehusar participar en el estudio. Si decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS; es decir, su decisión no afectará su derecho de obtener los servicios de su unidad médica. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El no participar en el estudio no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que aceptó participar.

### ***Privacidad y confidencialidad***

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, su médico en el Servicio de Nefrología Pediátrica de su Hospital, su médico familiar y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

### ***Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio***

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 8:00 a 14:00 hrs, de lunes a viernes con:

La Dra. Rita Angélica Gómez Díaz, al Teléfono 56276900 Ext. 21481 y 21507 y/o

El Dr. Juan Antonio García Bello, que es el investigador responsable del estudio, al teléfono: 5724 5900 Ext. 23501 en el servicio de nefrología pediátrica de la UMAE Hospital General CM La Raza.

En caso de presentarse una emergencia derivada del estudio, usted puede dirigirse a su clínica de adscripción en cualquier momento del día y en cualquier día de la semana.

### ***Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación***

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: [conise@cis.gob.mx](mailto:conise@cis.gob.mx). La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

***Declaración del Consentimiento***

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

\_\_\_\_\_  
Nombre del participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Padre o tutor

\_\_\_\_\_  
Fecha

***Firma del encargado de obtener el consentimiento informado***

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

\_\_\_\_\_  
Firma del Encargado de obtener el CI

\_\_\_\_\_  
Fecha

**Firma de testigos**

Mi firma como testigo certifica que el (la) participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia de manera voluntaria.

---

Nombre y dirección del Testigo 1

---

Firma del Testigo 1 Parentesco

---

Fecha

---

Nombre y dirección del Testigo 2

---

Firma del Testigo 2 Parentesco

---

Fecha

**Anexo 2:**



**CARTA DE ASENTIMIENTO PARA NIÑOS MAYORES DE 8 AÑOS**

**Nombre del estudio: GROSOR INTIMA-MEDIA Y RIGIDEZ DE LA CAROTIDA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA: ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACION**

En este estudio se quiere ver si tu corazón y las arterias de tu cuerpo se encuentran en buen estado y si en tu sangre se encuentran alteraciones de algunas sustancias que pueden ser dañinas para tus arterias.

Si quieres participar, acudirás con alguno de tus papás al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional S XXI en dos ocasiones. En la primera cita, el Dr. Juan Antonio García Bello te picará con una aguja una vena de tu brazo para la toma de 10 mililitros de sangre (dos cucharaditas), este piquete puede ocasionar un poco de dolor y/o un moretón. Así mismo, se aplicará un gel en tu cuello y en tu pierna para realizar un ultrasonido de las arterias. Estos procedimientos no son dolorosos pero el gel puede estar un poco frío.

En una segunda cita el Dr. Juan Antonio García Bello te conducirá, en compañía de alguno de tus padres al Hospital de Cardiología del mismo Centro Médico Nacional S XXI, donde se realizará de nuevo ultrasonido pero esta vez de tu cuello y piernas. Ninguna persona podrá ver los resultados de tus estudios a menos que tú o tu papá así lo quieran.

Tus papás están enterados de este estudio y se les ha pedido que firmen otra carta. Si no quieres participar o tus papás no quieren firmar la carta, no te preocupes, no pasa nada y tu atención médica será la misma.

Nombre del niño: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_



**ANEXO 3.**

**HOJA DE REGISTRO DE DATOS**

Nombre: \_\_\_\_\_ Afiliación: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Edad (años) \_\_\_\_ Fecha del diagnóstico \_\_\_\_ Tiempo al momento actual (en meses) \_\_\_\_\_

DCr actual \_\_\_\_ mL/min/1.73 Estadio de la IRC (2-5) \_\_\_\_ Modo de Tratamiento: Médico (1)  
DP (2)  
HD (3)

Peso (kgs) \_\_\_\_\_ Talla (cm) \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_ TAS >Pc90 para talla Si (1) No(0)  
TAD >Pc90 para talla Si (1) No(0)

**LABORATORIO:**

Hb (g/dL) \_\_\_\_\_ Albúmina (g/dL) \_\_\_\_\_

Colesterol (mg/dL) \_\_\_\_\_ LDL (mg/dL) \_\_\_\_\_ HDL (mg/dL) \_\_\_\_\_ TGL (mg/dl) \_\_\_\_\_

Calcio (mg/dL) \_\_\_\_\_ Fósforo (mg/dL) \_\_\_\_\_ Ca X P \_\_\_\_\_ PTH (pg/mL) \_\_\_\_\_

hs-CRP \_\_\_\_\_ IL-6 \_\_\_\_\_ TNF $\alpha$  \_\_\_\_\_ IL-1 $\beta$  \_\_\_\_\_

NO \_\_\_\_\_ GHS \_\_\_\_\_ MDA \_\_\_\_\_ Homocisteína \_\_\_\_\_

**HALLAZGOS POR USG:**

cIMT \_\_\_\_\_

Einc \_\_\_\_\_





## ANEXO 4.

**Tabla 1-A. Características de los pacientes prediálisis (n=39):**

VARIABLE	GRUPO TOTAL (n=39)	ESTADIO 2 (n=5)	ESTADIO 3 (n=17)	ESTADIO 4 (n=17)	Valor p
Edad (años)	12.55 ± 3.43	13.31 ± 3.11	12.88 ± 3.55	11.99 ± 3.51	0.665
Meses de evolución	25 (2-205)	83 (20-148)	18 (2-105)	48 (7-205)	0.050
zs IMC	-0.61 ± 2.02	0.69 ± 0.57	-0.48 ± 1.44	-1.13 ± 2.58	0.194
TAM (mmHg)	84.03 ± 11.31	71.60 ± 10.13	84.94 ± 11.35	86.07 ± 18.30	0.945
Hb (g/dL)	12.72 ± 1.75	13.14 ± 1.43	12.91 ± 1.50	12.42 ± 2.07	0.622
Albúmina (g/dL)	4.39 ± 0.43 <sup>c</sup>	4.53 ± 0.49	4.35 ± 0.38	4.30 ± 0.64	0.704
Triglicéridos (mg/dL)	119 (50-485)	174 (50-301)	107 (51-189)	123 (64-485)	0.063
HDL-colesterol (mg/dL)	44.39 ± 15.22	34.00 ± 4.00	45.62 ± 14.53	42.22 ± 17.21	0.267
LDL-colesterol (mg/dL)	98.05 ± 42.04	86.12 ± 49.39	86.84 ± 27.08	112.76 ± 49.46	0.159
Calcio (mg/dL)	9.11 ± 0.50	8.99 ± 0.54	9.07 ± 0.52	9.19 ± 0.48	0.688
Fósforo (mg/dL)	4.94 ± 0.86	4.33 ± 0.43	4.82 ± 0.81	5.25 ± 0.91	0.075
Producto Ca x P	45.13 ± 8.31	39.01 ± 5.12	43.81 ± 8.29	48.25 ± 8.06	0.059
iPTH (pg/mL)	121 (3.7-2621)	64.7 (42.2-141.0)	73.8 (3.7-2621.0)	167 (19.1-1608.0)	0.042
hsCRP (mg/L)	0.53 (0.11-88.24)	0.52 (0.38-5.86)	0.39 (0.16-88.24)	0.74 (0.11-13.66)	0.881
IL-6 (pg/mL)	0.00 (0.00-596.27)	0.00 (0.00-596.27)	0.00 (0.00-78.64)	0.00 (0.00-24.61)	0.663
IL-1β (pg/mL)	2.65 (0.00-709.77)	8.84 (0.00-709.77)	1.31 (0.00-53.26)	6.96 (0.00-431.99)	0.291
TNFα (pg/mL)	0.00 (0.00-2544.30)	55.77 (0.00-2544.30)	0.00 (0.00-83.42)	0.00 (0.00-1446.70)	0.463
GSH (μM)	557.20 ± 211.43	701.83 ± 250.68 <sup>a</sup>	468.75 ± 123.46 <sup>a</sup>	603.12 ± 241.08 <sup>b</sup>	0.042
MDA (nM)	1.79 (0.31-6.56)	1.17 (1.08-6.56)	1.72 (0.58-4.32)	1.79 (0.31-4.67)	0.997
NO (μM)	32.07 (12.53-103.18)	42.28 (12.53-103.18)	40.82 (16.38-82.19)	30.15 (13.33-55.17)	0.397
Homocisteína (μM/L)	12.97 ± 4.18	11.39 ± 6.06	14.31 ± 3.46	12.10 ± 4.11	0.205
cIMT (mm)	0.474 ± 0.072	0.476 ± 0.056	0.476 ± 0.073	0.471 ± 0.079	0.981
E <sub>inc</sub> (kPax10 <sup>3</sup> )	0.173 ± 0.115	0.167 ± 0.057	0.151 ± 0.107	0.198 ± 0.133	0.499

**Análisis de comparación de las medias ± DS o de las medianas y sus rangos con ANOVA de una vía ó prueba de Kruskal Wallis  
Se usó prueba post hoc de Bonferroni para las diferencias entre los grupos.**

**Tabla 2-A. Características de los pacientes prediálisis (n=39)**

VARIABLE	CATEGORIA	TODOS (n=39) Fx (%)	ESTADIO 2 (n= 5) Fx (%)	ESTADIO 3 (n= 17) Fx (%)	ESTADIO 4 (n= 17) Fx (%)	Valor de p
Género	Femenino	19 (48.7)	4 (80.0)	7(41.2)	8 (47.1)	0.307
	Masculino	20 (51.3)	1 (20.0)	10 (58.8)	9 (52.9)	
Edad	Escolares	18 (46.2)	2 (40.0)	7 (41.2)	9 (52.9)	0.755
	Adolescentes	21 (53.8)	3 (60.0)	10 (58.8)	8 (47.1)	
Tiempo de evolución	< 24 meses	19 (48.7)	1 (20.0)	11 (64.7)	7 (41.2)	0.151
	24 meses o más	20 (59.3)	4 (80.0)	6 (35.3)	10 (58.8)	
Estado nutricional	Desnutridos	22 (56.4)	1 (20.0)	6 (35.3)	15 (88.2)	0.010
	Bien nutridos	10 (25.6)	2 (40.0)	7 (41.2)	1 (5.9)	
	Sobrepeso y obesos	7 (17.9)	2 (40.0)	4 (23.5)	1 (5.9)	
Tensión arterial	Hipertensos	11 (28.2)	1 (20.0)	3 (17.6)	7 (41.2)	0.284
Anemia	Si anémicos	14 (35.9)	1 (20.0)	5 (29.4)	8 (47.1)	0.411
Albúmina	Albúmina < 4 g/L	7 (17.9)	1 (20.0)	3 (17.6)	3 (17.6)	0.992
Lípidos en sangre	TGL elevados	22 (56.4)	4 (80.0)	7 (41.2)	11 (64.7)	0.201
	HDL-C disminuidos	17 (43.6)	5 (100.0)	5 (29.4)	7 (41.2)	0.019
	LDL-C elevados	12 (30.8)	1 (20.0)	3 (17.6)	8 (47.1)	0.152
Calcio	Calcio normal	25 (64.1)	1 (20.0)	11 (64.7)	13 (76.5)	0.195
	Calcio bajo	9 (23.1)	3 (60.0)	4 (23.5)	2 (11.8)	
	Calcio alto	5 (12.8)	1 (20.0)	2 (11.8)	2 (11.8)	
Fósforo	Fósforo normal	22 (56.4)	4 (80.0)	10 (58.8)	8 (47.1)	0.599
	Fósforo bajo	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	
	Fósforo alto	16 (41.0)	1 (20.0)	7 (41.2)	8 (47.1)	
Producto Ca x P	Ca x P elevado	2 (5.1)	0 (0.00)	1 (5.9)	1 (5.9)	0.856
iPTH en sangre	iPTH baja	1 (2.6)	0 (0.00)	1 (5.9)	0 (0.00)	0.308
	iPTH adecuada	15 (38.5)	3 (60.0)	8 (47.1)	4 (23.5)	
	iPTH elevada	23 (59.0)	2 (40.0)	8 (47.1)	13 (76.5)	
Mediadores de Inflamación	hsCRP > Pc 75	8 (20.5)	1 (20.0)	4 (23.5)	3 (17.6)	0.913
	IL-6 > Pc 75	5 (12.8)	2 (40.0)	2 (11.8)	1 (5.9)	0.132
	IL-1β > Pc 75	11 (28.2)	2 (40.0)	3 (7.6)	6 (35.3)	0.427
	TNFα > Pc 75	10 (25.6)	2 (40.0)	2 (11.8)	6 (35.3)	0.213
Oxido nítrico	NO< Pc 75	11 (28.2)	2 (40.0)	4 (23.5)	5 (29.4)	0.764
GSH	GSH < Pc 75	3 (7.7)	0 (0.00)	2 (11.8)	1 (5.9)	0.640
Malondialdehído	MDA > Pc 75	13 (33.3)	1 (20.0)	6 (35.3)	6 (35.3)	0.795
Homocisteína	Homocisteína > Pc 75	7 (17.9)	1 (20.0)	4 (23.5)	2 (11.8)	0.665
cIMT	cIMT > Pc 75	2 (5.1)	0 (0.00)	1 (5.9)	1 (5.9)	0.856
Einc	E <sub>inc</sub> >Pc75	9 (23.1)	0 (0.00)	4 (23.5)	5 (29.4)	0.389

**Análisis de comparación de las proporciones con  $\chi^2$ .**

**Tabla 3-A . Correlación de las variables con el cIMT en los pacientes con enfermedad renal crónica (n=134):**

<b>VARIABLE</b>	<b>Correlación</b>	<b>r<sup>2</sup></b>	<b>Valor p</b>
Edad (años)	-0.037	0.001	0.675
Tiempo en tratamiento Sustitutivo (meses)	0.084	0.007	0.336
zs IMC	-0.074	0.005	0.393
TAM (mmHg)	0.161	0.025	0.062
Hb (g/dL)	-0.156	0.024	0.072
Albúmina (g/dL)	-0.052	0.002	0.552
Triglicéridos (mg/dL)	-0.046	0.002	0.597
HDL-colesterol (mg/dL)	-0.084	0.007	0.336
LDL-colesterol (mg/dL)	0.009	0.00008	0.915
Calcio (mg/dL)	-0.094	0.008	0.278
Fósforo (mg/dL)	-0.190	0.036	0.028
Producto Ca x P	-0.268	0.071	0.002
iPTH (pg/mL)	0.192	0.036	0.026
hsCRP(mg/L)	0.021	0.0004	0.809
IL-6 (pg/mL)	0.031	0.0009	0.726
IL-1 $\beta$ (pg/mL)	-0.033	0.001	0.706
TNF $\alpha$ (pg/mL)	-0.017	0.0002	0.848
GSH ( $\mu$ M)	-0.117	0.013	0.178
MDA (nM)	-0.120	0.014	0.168
NO ( $\mu$ M)	0.114	0.012	0.191
Homocisteína ( $\mu$ M/L)	0.013	0.0001	0.877

Se utilizó "r" de Pearson o "Rho" de Spearman

**Tabla 4-A. Correlación de las variables con el cIMT en los pacientes prediálisis (n=39)**

<b>VARIABLE</b>	<b>Correlación</b>	<b>r<sup>2</sup></b>	<b>Valor p</b>
Edad (años)	-0.150	0.022	0.361
Meses de evolución	0.164	0.026	0.320
zs IMC	-0.037	0.001	0.825
TAM (mmHg)	0.223	0.049	0.173
Hb (g/dL)	-0.107	0.011	0.517
Albúmina (g/dL)	-0.076	0.005	0.644
DCr (ml/min/1.73)	.093	0.008	0.572
Triglicéridos (mg/dL)	0.056	0.003	0.734
HDL-colesterol (mg/dL)	-0.108	0.011	0.513
LDL-colesterol (mg/dL)	-0.100	0.010	0.544
Calcio (mg/dL)	-0.044	0.001	0.792
Fósforo (mg/dL)	-0.227	0.051	0.165
Producto Ca x P	-0.218	0.047	0.182
iPTH (pg/mL)	-0.035	0.001	0.830
hsCRP(mg/L)	-0.214	0.045	0.190
IL-6 (pg/mL)	-0.241	0.058	0.139
IL-1β (pg/mL)	-0.092	0.008	0.577
TNFα (pg/mL)	-0.112	0.012	0.496
GSH (μM)	0.059	0.003	0.722
MDA (nM)	-0.218	0.044	0.172
NO (μM)	0.226	0.051	0.166
Homocisteína (μM/L)	0.023	0.0005	0.889

Se utilizó “r” de Pearson o “Rho” de Spearman

**Tabla 5-A. Correlación de las variables con el cIMT los pacientes en diálisis (n=95)**

<b>VARIABLE</b>	<b>Correlación</b>	<b>r<sup>2</sup></b>	<b>Valor p</b>
Edad (años)	-0.069	0.004	0.504
Meses de evolución	0.094	0.008	0.366
zs IMC	-0.024	0.0005	0.818
TAM (mmHg)	0.068	0.004	0.514
Hb (g/dL)	0.036	0.001	0.730
Albúmina (g/dL)	0.032	0.001	0.762
Triglicéridos (mg/dL)	-0.190	0.036	0.065
HDL-colesterol (mg/dL)	-0.010	0.001	0.924
LDL-colesterol (mg/dL)	0.069	0.004	0.506
Calcio (mg/dL)	-0.035	0.001	0.736
Fósforo (mg/dL)	-0.219	0.047	0.033
Producto Ca x P	-0.283	0.080	0.006
iPTH (pg/mL)	0.075	0.005	0.471
hsCRP(mg/L)	0.036	0.001	0.726
IL-6 (pg/mL)	0.051	0.002	0.624
IL-1β (pg/mL)	0.014	0.0001	0.891
TNFα (pg/mL)	0.002	0.000004	0.988
GSH (μM)	-0.157	0.024	0.128
MDA (nM)	0.039	0.001	0.708
NO (μM)	0.021	.0004	0.838
Homocisteína (μM/L)	-0.063	0.003	0.542

Se utilizó “r” de Pearson o “Rho” de Spearman

<b>Tabla 6-A. Características de los pacientes con enfermedad renal crónica de acuerdo a la distribución percentilar del cIMT (n=134)</b>				
<b>VARIABLE</b>	<b>cIMT ≤ Pc75 (n=101)</b>	<b>cIMT &gt; Pc 75 (n=33)</b>	<b>Tamaño del efecto</b>	<b>Valor de p</b>
Edad (años)	13.03 ± 2.78	13.17 ± 2.24	0.05	0.795
Tiempo en tratamiento Sustitutivo (meses)	25 (1-205)	32 (4-180)	0.01	0.743
Zs IMC	-0.79 ± 1.59	-1.35 ± 1.37	0.37	0.069
TAM (mmHg)	88.36 ± 13.87	91.83 ± 17.00	0.19	0.240
Hb (g/dL)	11.29 ± 2.36	10.68 ± 2.58	0.24	0.214
Albúmina (g/dL)	4.25 ± 0.50	4.15 ± 0.52	0.19	0.220
Triglicéridos (mg/dL)	136.0 (50.0-485.0)	131.0 (46.0-554.0)	0.01	0.661
HDL-colesterol (mg/dL)	41.71 ± 13.94	41.34 ± 13.62	0.02	0.893
LDL-colesterol (mg/dL)	95.85 ± 32.69	100.60 ± 43.81	0.12	0.509
Calcio (mg/dL)	8.85 ± 1.03	8.81 ± 1.36	0.03	0.855
Fósforo (mg/dL)	5.07 ± 1.08	4.79 ± 1.26	0.23	0.227
Producto Ca x P	45.31 ± 10.97	40.96 ± 10.95	0.39	0.050
iPTH (pg/mL)	405 (3.7-5572)	1150 (33-2419)	0.49	0.016
hsCRP (mg/L)	0.94 (0.07-88.24)	0.78 (0.12-186.94)	0.13	0.796
IL-6 (pg/mL)	0.00 (0.00-596.27)	0.00 (0.00-61.58)	0.14	0.613
IL-1β (pg/mL)	1.58 (0.00-709.77)	1.04 (0.00-258.10)	0.21	0.665
TNFα (pg/mL)	1.67 (0.00-3330.53)	0.00 (0.00-904.51)	0.25	0.471
GSH (μM)	509.29 ± 211.65	432.37 ± 130.17	0.45	0.015
MDA (nM)	1.72 (0.17-34.97)	1.72 (0.65-3.46)	0.35	0.910
NO (μM)	34.94 (12.53-115.86)	34.94 (14.40-107.96)	0.02	0.776
Homocisteína (μM/L)	14.17 ± 5.02	13.96 ± 5.62	0.03	0.842
<p><b>Análisis de comparación de las medias ± DS o de las medianas y sus rangos con t de student o U de Mann Whitney</b>  <b>Para calcular el tamaño del efecto se usó "d" de Cohen.</b></p>				

**Tabla 7-A. Características de los pacientes en diálisis de acuerdo a la distribución percentilar del cIMT (n=95):**

VARIABLE	cIMT ≤ Pc75 (n=64)	cIMT > Pc 75 (n=31)	Tamaño del efecto	Valor de p
Edad (años)	13.39 ± 2.25	13.06 ± 2.27	0.14	0.504
Meses de evolución	25.50 (1-161)	32 (4-180)	0.004	0.751
Zs IMC	-0.92 ± 1.26	-1.32 ± 1.39	0.30	0.166
TAM (mmHg)	91.20 ± 14.99	91.63 ± 16.62	0.02	0.899
Hb (g/dL)	10.42 ± 2.25	10.59 ± 2.63	0.06	0.773
Albúmina (g/dL)	4.20 ± 0.49	4.12 ± 0.52	0.15	0.496
Triglicéridos (mg/dL)	143.50 (82.00-430.00)	131.0(46.0-554.0)	0.091	0.232
HDL-colesterol (mg/dL)	40.01 ± 12.73	41.46 ± 14.01	0.10	0.617
LDL-colesterol (mg/dL)	93.93 ± 25.57	102.11 ± 44.35	0.23	0.346
Calcio (mg/dL)	8.70 ± 1.22	8.81 ± 1.41	0.07	0.697
Fósforo (mg/dL)	5.13 ± 1.19	4.81 ± 1.29	0.25	0.240
Producto Ca x P	45.26 ± 12.28	41.01 ± 11.26	0.36	0.107
iPTH (pg/mL)	732 (7-2936)	1309 (33-2419)	0.30	0.222
hsCRP (mg/L)	1.14 (0.07-33.84)	0.79 (0.12-186.94)	0.166	0.620
IL-6 (pg/mL)	0.00 (0.00-273.18)	0.00 (0.00-61.58)	0.09	0.729
IL-1β (pg/mL)	0.503(0.00-663.21)	1.04 (0.00-258.10)	0.18	0.964
TNFα (pg/mL)	2.27 (0.00-3330.53)	0.00 (0.00-904.51)	0.25	0.517
GSH (μM)	481.23 ± 204.97	425.04 ± 130.58	0.33	0.167
MDA (nM)	1.62 (0.17-34.97)	1.72 (0.75-3.46)	0.174	0.278
NO (μM)	36.30 (14.29-115.86)	34.94 (14.40-107.96)	0.08	0.691
Homocisteína (μM/L)	14.83 ± 5.32	14.08 ± 5.77	0.01	0.535

**Análisis de comparación de las medias ± DS o de las medianas y sus rangos con t de student o U de Mann Whitney. Para calcular el tamaño del efecto se usó "d" de Cohen.**



<b>Tabla 8-A. Características de los pacientes con enfermedad renal crónica de acuerdo a la distribución percentilar del cIMT (n=134):</b>				
<b>VARIABLE</b>	<b>CATEGORIA</b>	<b>cIMT ≤ Pc 75 n= 101 FX (%)</b>	<b>cIMT &gt; Pc 75 n= 33 FX (%)</b>	<b>VALOR DE p</b>
Género	Femenino	51 (50.5)	15 (45.5)	0.615
	Masculino	50 (49.5)	18 (54.5)	
Edad	Escolares	29 (28.7)	8 (24.2)	0.618
	Adolescentes	72 (71.3)	25 (75.8)	
Estadio de la enfermedad	Estadios 2 y 3	21 (20.8)	1 (3.0)	0.001*
	Estadio 4	16 (15.8)	1 (3.0)	
	Estadio 5 en DP	40 (39.6)	13 (39.4)	
	Estadio 5 en HD	24 (23.8)	18 (54.5)	
Tiempo en tratamiento Sustitutivo	Menos de 24 meses	49 (48.5)	15 (45.5)	0.760
	24 meses o más	52 (51.5)	18 (54.5)	
Estado nutricional	Bien nutridos	29 (28.7)	7 (21.2)	0.489
	Desnutridos	62 (61.4)	24 (72.7)	
	Sobrepeso y obesos	10 (9.9)	2 (6.1)	
Tensión arterial	Hipertensos	46 (45.5)	19 (57.6)	0.230
Anemia	Si anémicos	60 (59.4)	21 (63.6)	0.666
Albúmina	Albúmina < 4 g/L	25 (24.8)	12 (36.4)	0.195
Lípidos en sangre	TGL elevados	76 (75.2)	25 (75.8)	0.953
	HDL-C disminuidos	49 (48.5)	10 (30.3)	0.067
	LDL-C elevados	29 (28.7)	10 (30.3)	0.861
Calcio	Calcio normal	53 (52.5)	13 (39.4)	0.399
	Calcio bajo	34 (33.7)	15 (45.5)	
	Calcio alto	14 (13.9)	5 (15.2)	
Fósforo	Fósforo normal	63 (62.4)	21 (63.6)	0.173
	Fósforo bajo	6 (5.9)	5 (15.2)	
	Fósforo alto	32 (31.7)	7 (21.2)	
Producto Ca x P	Producto Ca x P elevado	10 (9.9)	3 (9.1)	0.891
iPTH en sangre	iPTH adecuada	46 (45.5)	8 (24.2)	0.087
	iPTH baja	11 (10.9)	6 (18.2)	
	iPTH elevada	44 (43.6)	19 (57.6)	
Mediadores de inflamación	hsCRP > Pc 75	26 (25.7)	6 (18.2)	0.376
	IL-6 > Pc 75	23 (22.8)	10 (30.3)	0.383
	IL-1β >	26 (25.7)	7 (21.2)	0.600
	TNFα > Pc 75	26 (25.7)	7 (21.2)	0.600
Óxido Nítrico	NO < Pc 75	26 (25.7)	7 (21.2)	0.600
GSH	GSH < Pc 75	22 (21.8)	12 (36.4)	0.095
Malondialdehído	MDA > Pc 75	27 (26.7)	6 (18.2)	0.322
Homocisteína	Homocisteína > Pc 75	27 (26.7)	6 (18.2)	0.322

**Análisis de comparación de las proporciones con  $\chi^2$ .**  
**\*= Existe asociación significativa lineal por lineal.**

**Tabla 9-A. Correlación de las variables con el Einc en pacientes con enfermedad renal crónica (n=134):**

<b>VARIABLE</b>	<b>Correlación</b>	<b>r<sup>2</sup></b>	<b>Valor p</b>
Edad (años)	-0.081	0.006	0.352
Tiempo en tratamiento Sustitutivo (meses)	-0.108	0.011	0.215
zs IMC	-0.010	0.0001	0.911
Hb (g/dL)	0.095	0.009	0.274
Albúmina (g/dL)	-0.039	0.001	0.652
Triglicéridos (mg/dL)	0.024	0.0005	0.782
HDL-colesterol (mg/dL)	-0.027	0.0007	0.756
LDL-colesterol (mg/dL)	0.115	0.013	0.185
Fósforo (mg/dL)	0.048	0.002	0.585
Calcio (mg/dL)	-0.009	0.00008	0.921
Fósforo (mg/dL)	0.037	0.001	0.674
Producto Ca x P	-0.040	0.001	0.647
iPTH (pg/mL)	0.023	0.0005	0.792
hsCRP(mg/L)	-0.013	0.0001	0.878
IL-6 (pg/mL)	-0.109	0.011	0.210
IL-1β (pg/mL)	-0.031	.0009	0.722
TNFα (pg/mL)	-0.128	0.016	0.141
GSH (μM)	0.026	0.0006	0.765
MDA (nM)	-0.044	0.001	0.615
NO (μM)	0.007	0.00004	0.932
Homocisteína (μM/L)	-0.049	0.002	0.574

**Se utilizó “r” de Pearson o “Rho” de Spearman**

**Tabla 10-A. Correlación de las variables con el Einc en los pacientes en diálisis (n=95):**

<b>VARIABLE</b>	<b>Correlación</b>	<b>r<sup>2</sup></b>	<b>Valor p</b>
Edad (años)	-0.034	0.001	0.741
Meses de evolución	0.043	0.001	0.676
zs IMC	0.011	0.0001	0.918
Hb (g/dL)	0.153	0.023	0.139
Albúmina (g/dL)	-0.034	0.001	0.764
Triglicéridos (mg/dL)	-0.028	0.0007	0.791
HDL-colesterol (mg/dL)	-0.070	0.004	0.499
LDL-colesterol (mg/dL)	0.113	0.012	0.276
Calcio (mg/dL)	0.021	0.0004	0.839
Fósforo (mg/dL)	-0.065	0.004	0.575
Producto Ca x P	-0.165	0.027	0.110
iPTH (pg/mL)	-0.007	0.00004	0.949
hsCRP(mg/L)	-0.107	0.011	0.302
IL-6 (pg/mL)	-0.132	0.017	0.203
IL-1 $\beta$ (pg/mL)	-0.055	0.003	0.597
TNF $\alpha$ (pg/mL)	-0.026	0.0006	0.550
GSH ( $\mu$ M)	-0.055	0.003	0.594
MDA (nM)	-0.045	0.002	0.662
NO ( $\mu$ M)	-0.002	0.000004	0.985
Homocisteína ( $\mu$ M/L)	-0.057	0.003	0.584

Se utilizó “r” de Pearson o “Rho” de Spearman

**Tabla 11-A. Correlación de las variables con el Einc en los pacientes prediálisis (n=39)**

<b>VARIABLE</b>	<b>Correlación</b>	<b>r<sup>2</sup></b>	<b>Valor p</b>
Edad (años)	-0.172	0.294	0.296
Meses de evolución	-0.296	0.087	0.067
zs IMC	-0.046	0.002	0.782
Hb (g/dL)	-0.064	0.004	0.701
Albúmina (g/dL)	-0.006	0.00003	0.969
D Cr (mL/min/1.73)	-0.296	0.087	0.067
Triglicéridos (mg/dL)	0.124	0.015	0.452
HDL-colesterol (mg/dL)	0.071	0.005	0.666
LDL-colesterol (mg/dL)	0.124	0.015	0.452
Calcio (mg/dL)	-0.013	0.0001	0.939
Fósforo (mg/dL)	0.474	0.224	0.002
Producto Ca x P	0.443	0.196	0.005
iPTH (pg/mL)	0.200	0.040	0.221
hsCRP(mg/L)	0.269	0.087	0.098
IL-6 (pg/mL)	0.003	0.000009	0.987
IL-1β (pg/mL)	0.076	0.005	0.645
TNFα (pg/mL)	0.107	0.011	0.518
GSH (μM)	0.220	0.048	0.179
MDA (nM)	-0.035	0.001	0.832
NO (μM)	0.024	0.0005	0.882
Homocisteína (μM/L)	-0.025	0.0006	0.879

Se utilizó “r” de Pearson o “Rho” de Spearman

**Tabla 12-A. Características de los pacientes con enfermedad renal crónica de acuerdo a la distribución percentilar del Einc (n=134):**

VARIABLE	E <sub>inc</sub> ≤ Pc 75 (n=101)	E <sub>inc</sub> > Pc 75 (n=33)	Tamaño del efecto	Valor de p
Edad (años)	13.22 ± 2.55	12.61 ± 2.94	0.22	0.254
Tiempo en tratamiento Sustitutivo (meses)	30.00 (1-205)	16.00 (2-120)	0.34	0.129
Zs IMC	-0.95 ± 1.61	-0.85 ± 1.42	0.06	0.759
Hb (g/dL)	11.03 ± 2.51	11.46 ± 2.15	0.18	0.374
Albumina (g/dL)	4.23 ± 0.52	4.22 ± 0.48	0.04	0.859
Triglicéridos (mg/dL)	136.0 (46.0-485.0)	131.0 (73.0-554.0)	0.10	0.877
HDL-colesterol (mg/dL)	41.90 ± 14.43	40.78 ± 11.89	0.08	0.688
LDL-colesterol (mg/dL)	96.02 ± 34.86	100.07 ± 38.26	0.11	0.573
Calcio (mg/dL)	8.85 ± 1.03	8.81 ± 1.36	0.03	0.855
Fósforo	5.07 ± 1.08	4.79 ± 1.26	0.23	0.227
Producto Ca x P	44.28 ± 11.28	45.60 ± 13.68	0.01	0.942
iPTH (pg/mL)	514.0 (7.3- 2936.0)	546 (3.76-2621)	0.11	0.561
hsCRP (mg/L)	0.78 (0.11-33.84)	1.13 (0.07-186.94)	0.36	0.969
IL-6 (pg/mL)	0.00 (0.00-596.27)	0.00 (0.00-45.65)	0.30	0.329
IL-1β (pg/mL)	1.84 (0.00-709.77)	0.50 (0.00-431.99)	0.16	0.371
TNFα (pg/mL)	1.67 (0.00-3330.53)	0.00 (0.00-1446.70)	0.24	0.142
GSH (μM)	486.85 ± 184.57	501.03 ± 234.34	0.06	0.753
MDA (nM)	1.72 (0.31-34.97)	1.61 (0.17-4.67)	0.34	0.263
NO (μM)	35.04 (12.53-115.86)	34.94 (21.34-115.44)	0.09	0.530
Homocisteína (μM/L)	14.22 ± 5.04	13.79 ± 5.55	0.08	0.677

Análisis de comparación de las medias ± DS o de las medianas y sus rangos con t de student o U de Mann Whitney  
Para calcular el tamaño del efecto se usó "d" de Cohen.

**Tabla 13-A. Características los pacientes en diálisis de acuerdo a la distribución percentilar del Einc (n=95):**

VARIABLE	E <sub>inc</sub> ≤ Pc75 (n=71)	E <sub>inc</sub> > Pc 75 (n=24)	Tamaño del efecto	Valor de p
Edad (años)	13.25 ± 2.18	13.38 ± 2.47	0.05	0.801
Meses de evolución	26 (1-180)	23 (2-120)	0.05	0.959
Zs IMC	-1.13 ± 1.40	-0.82 ± 1.02	0.26	0.326
Hb (g/dL)	10.23 ± 2.39	11.24 ± 2.19	0.44	0.073
Albumina (g/dL)	4.16 ± 0.50	4.20 ± 0.48	0.08	0.746
Triglicéridos (mg/dL)	142.0 (46.0-430.0)	131.0 (82.0-554.0)	0.10	0.738
HDL-colesterol (mg/dL)	40.85 ± 14.06	39.41 ± 9.92	0.12	0.645
LDL-colesterol (mg/dL)	95.46 ± 30.10	99.98 ± 40.56	0.12	0.564
Calcio (mg/dL)	8.68 ± 1.17	8.88 ± 1.58	0.14	0.517
Fósforo	5.08 ± 1.30	4.86 ± 0.97	0.19	0.450
Producto Ca x P	44.64 ± 12.71	41.59 ± 9.76	0.27	0.286
iPTH (pg/mL)	747.0 (7.3-2936.0)	966.5 (35.5-2397.0)	0.008	0.973
hsCRP (mg/L)	1.11 (0.11-33.84)	1.03 (0.07-186.94)	0.30	0.493
IL-6 (pg/mL)	0.00 (0.00-273.18)	0.00 (0.00-45.65)	0.31	0.368
IL-1β (pg/mL)	1.04 (0.00-663.21)	0.36 (0.00-123.51)	0.40	0.452
TNFα (pg/mL)	2.87 (0.00-3330.53)	0.00 (0.00-185.60)	0.51	0.125
GSH (μM)	468.27 ± 178.09	447.00 ± 208.10	0.11	0.629
MDA (nM)	1.72 (0.31-34.97)	1.66 (0.17-4.61)	0.22	0.466
NO (μM)	35.44 (14.29-115.86)	34.94 (21.34-115.44)	0.08	0.644
Homocisteína (μM/L)	14.69 ± 5.24	14.29 ± 2.94	0.07	0.759

Análisis de comparación de las medias ± DS o de las medianas y sus rangos con t de student o U de Mann Whitney  
Para calcular el tamaño del efecto se usó "d" de Cohen.

**Tabla 14-A . Características de los pacientes con enfermedad renal crónica de acuerdo a la distribución percentilar del E<sub>inc</sub> (n=134):**

VARIABLE	CATEGORIA	E <sub>inc</sub> ≤ Pc 75 n= 101 FX (%)	E <sub>inc</sub> > Pc 75 n= 33 FX (%)	VALOR DE p
Género	Femenino	49 (48.5)	17 (51.5)	0.765
	Masculino	52 (51.5)	16 (48.5)	
Edad	Escolares	26 (25.7)	11 (33.3)	0.397
	Adolescentes	75 (74.3)	22 (66.7)	
Estadio de la Enfermedad	Estadios 2 y 3	18 (17.8)	4 (12.1)	0.860
	Estadio 4	12 (11.9)	5 (15.2)	
	Estadio 5 en DP	40 (39.6)	13 (39.4)	
	Estadio 5 en HD	31 (30.7)	11 (33.3)	
Tiempo en tratamiento sustitutivo	<24 meses	44 (43.6)	20 (60.6)	0.089
	25 meses o más	57 (56.4)	13 (39.4)	
Estado nutricional	Desnutridos	64 (63.4)	22 (66.7)	0.925
	Bien nutridos	28 (27.7)	8 (24.2)	
	Sobrepeso y obesos	9 (8.9)	3 (9.1)	
Tensión arterial	Hipertensos	53 (52.5)	12 (36.4)	0.108
Anemia	Sí anémicos	62 (61.4)	19 (57.6)	0.698
Albúmina	Albúmina < 4 gr/L	27 (26.7)	10 (30.3)	0.690
Lípidos en sangre	TGL elevados	76 (75.2)	25 (75.8)	0.953
	HDL-C disminuidos	45 (44.6)	14 (42.4)	0.831
	LDL-C elevados	28 (27.7)	11 (33.3)	0.538
Calcio	Calcio normal	44 (43.6)	22 (66.7)	0.034
	Calcio bajo	43 (42.6)	6 (18.2)	
	Calcio alto	14 (13.9)	5 (15.2)	
Fósforo	Fósforo normal	61 (60.4)	23 (69.7)	0.516
	Fósforo bajo	8 (7.9)	3 (9.1)	
	Fósforo alto	32 (31.7)	7 (21.2)	
Producto Ca x P	Producto Ca x P elevado	11 (10.9)	2 (6.1)	0.416
iPTH en sangre	iPTH adecuada	47 (46.5)	7 (21.2)	0.023
	iPTH baja	10 (9.9)	7 (21.2)	
	iPTH elevada	44 (43.6)	19 (57.6)	
Mediadores de inflamación	hsCRP > Pc 75	26 (25.7)	6 (18.2)	0.376
	IL-6 > Pc 75	27 (26.7)	6 (18.2)	0.322
	IL-1β >	26 (25.7)	7 (21.2)	0.600
	TNFα > Pc 75	28 (27.7)	5 (15.2)	0.146
Óxido Nítrico	NO < Pc 75	76 (75.2)	25 (75.8)	0.953
Glutatión	GSH < Pc 75	80 (79.2)	21 (63.6)	0.071
Malondialdehído	MDA > Pc 75	25 (24.8)	8 (24.2)	0.953
Homocisteína	Homocisteína >Pc 75	10 (9.9)	5 (15.2)	0.383
<b>Análisis de comparación de las proporciones con Xi<sup>2</sup>.</b>				

**Tabla 15-A. Características de los pacientes en diálisis de acuerdo a la distribución percentilar del Einc (n=95):**

VARIABLE	CATEGORIA	Einc ≤ Pc 75 n= 71 FX (%)	Einc > Pc 75 n= 24 FX (%)	VALOR DE p
Género	Femenino	34 (47.9)	13 (54.2)	0.595
	Masculino	37 (52.1)	11(45.8)	
Edad	Escolares	15 (21.1)	4 (16.7)	0.637
	Adolescentes	56 (78.9)	20 (83.3)	
Estadio de la Enfermedad	Estadio 5 con DP	39 (54.9)	13 (54.2)	0.948
	Estadio 5 con HD	32 (45.1)	11 (45.8)	
Tiempo de Evolución	Menos de 24 meses	33 (46.5)	12 (50.0)	0.765
	24 meses o más	38 (53.5)	12 (50.0)	
Estado nutricional	Desnutridos	48 (67.6)	16 (66.7)	0.725
	Bien nutridos	20 (28.2)	6 (25.0)	
	Sobrepeso y obesos	3 (4.2)	2 (8.3)	
Anemia	Si anémicos	52 (73.2)	15 (62.5)	0.318
Albúmina	Albúmina < 4 g/L	23 (32.4)	7 (29.2)	0.769
Lípidos en sangre	TGL elevados	59 (83.1)	20 (83.3)	0.979
	HDL-C disminuidos	32 (45.1)	10 (41.7)	0.772
	LDL-C elevados	20 (28.2)	7 (29.2)	0.925
Calcio	Calcio normal	27 (38.0)	14 (58.3)	0.134
	Calcio bajo	34 (47.9)	6 (25.0)	
	Calcio alto	10 (14.1)	4 (16.7)	
Fósforo	Fósforo normal	43 (60.6)	19 (79.2)	0.233
	Fósforo bajo	8 (11.3)	2 (8.3)	
	Fósforo alto	20 (28.2)	3 (12.5)	
Producto Ca x P	Producto Ca x P elevado	10 (14.1)	1 (4.2)	0.189
iPTH en sangre	iPTH baja	10 (14.1)	6 (25.0)	0.339
	iPTH adecuada	27 (38.0)	6 (25.0)	
	iPTH elevada	34 (47.9)	12 (50.0)	
Mediadores de inflamación	hsCRP > Pc 75	20 (28.2)	4 (16.7)	0.262
	IL-6 > Pc 75	23 (32.4)	5 (20.8)	0.283
	IL-1β > Pc 75	17 (23.9)	5 (20.8)	0.755
	TNFα > Pc 75	20 (28.2)	3 (12.5)	0.121
Óxido Nítrico	NO < Pc 75	52 (73.2)	21 (87.5)	0.152
GSH	GSH < Pc 75	19 (26.8)	12 (50.0)	0.036
Malondialdehído	MDA > Pc 75	15 (21.1)	5 (20.8)	0.976
Homocisteína	Homocisteína > Pc 75	17 (23.9)	9 (37.5)	0.198

**Análisis de comparación de las proporciones con  $\chi^2$ .**