



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA**

**“RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D
Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN NIÑOS CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA CON Y SIN TERAPIA
SUSTITUTIVA”**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
Maestra en Ciencias de la Salud
Campo Epidemiología Clínica

PRESENTA:
LN. María Melissa Juárez Martínez

TUTOR PRINCIPAL:
Dra. María de Lourdes Barbosa Cortés
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Ciudad de México, septiembre 2023



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.

AGRADECIMIENTOS

Se otorga el reconocimiento por su apoyo a la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) al Programa de Maestría en Ciencias Médicas, Odontológicas y de Salud y al Consejo de Ciencia y Tecnología (CONACYT). Así como al personal científico que labora en el Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional Siglo XXI CNM SXXI UMAE. En especial a la Unidad de Investigación en Médica en Nutrición.

Agradezco a Dios por permitirme llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos. Por darme la oportunidad de vivir esta experiencia que sin duda no fue fácil, pero fue una gran lección, por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente.

Agradezco a todo el personal que estuvo involucrado en este trabajo, especialmente a la Dra. María de Lourdes Barbosa Cortés por su constante apoyo en todo momento y formarme como una mejor profesionista.

Quiero dedicar el presente trabajo a mi familia quienes nunca dejaron de creer en mí y siempre me apoyaron.

TABLA DE CONTENIDO

ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6
1. MARCO TEORICO	8
1.1 Definición, clasificación y epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica	8
1.2 Etiología de la enfermedad y tratamiento.....	10
1.3 Enfermedad renal crónica y su relación con enfermedad cardiovascular	12
1.3.1 Lesión cardiovascular en paciente con ERC.....	13
1.3.2 Técnicas para medir la lesión cardiovascular en paciente con ERC	15
1.4 Enfermedad renal crónica, vitamina D y enfermedad cardiovascular	17
1.4.1 Metabolismo de la vitamina D	17
2. ANTECEDENTES	22
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
4. JUSTIFICACIÓN	27
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	28
6. HIPOTESIS	28
7. OBJETIVO GENERAL	29
7.1 Objetivo específico	29
8. MATERIAL Y METODOS	29
8.1 Diseño del estudio	29
8.2 Lugar de realización de estudio	29
8.3 Población de estudio.....	29
8.4 Criterios de selección de los sujetos de estudio.....	30
9. TAMAÑO DE MUESTRA	31
9.1 Muestreo	31
10. DEFINICIÓN DE VARIABLES	32
11. PROCEDIMIENTOS	38
11.1 Mediciones antropométricas.	38
11.2 Determinación de laboratorio	40

12. ANALISIS ESTADISTICO	41
13. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	41
13.1 Riesgos y molestias	42
13.2 Confidencialidad.....	42
13.3 Aspectos de bioseguridad	43
14. RECURSOS INFRAESTRUCTURA	44
15. RESULTADOS	45
15.1 Características demográficas, antropométricas y clínicas de niños con ERC ..	45
15.2 Estado de nutrición de la vitamina D y factores de riesgo cardiovascular	47
15.3 Resultados del ecocardiograma transtorácico	50
15.4 Relación entre vitamina D y resultados del ecocardiograma transtorácico	52
15.5. Correlaciones entre los resultados de ecocardiograma transtorácico y las concentraciones séricas de vitamina D, calcio, fosfato, PTH y creatinina en niños con y sin terapia sustitutiva	54
15.6 Análisis multivariado por presencia de hipertrofia en los niños con ERC	57
16. DISCUSIÓN	58
17. CONCLUSIÓN.....	64
18. BIBLIOGRAFÍA	65
19. ANEXOS	74

ABREVIATURAS

CAKUT	Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract
CKiD	Chronic Kidney Disease in Children
CMN SXXI	Centro Médico Nacional Siglo XXI
DP	Diálisis peritoneal
DPA	Diálisis peritoneal automatizada
DPAC	Diálisis peritoneal ambulatoria continua
DTD	Diámetro tele diastólico
ECV	Enfermedad cardiovascular
ERC	Enfermedad renal crónica
FGF-23	Factor de crecimiento de fibroblasto 23
HD	Hemodiálisis
HVI	Hipertrofia del ventrículo izquierdo
IMAC	Íntima media de la arteria carótida
IMC	Índice de masa corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
IMVI	Índice de masa del ventrículo izquierdo
IOM	Institute of Medicine
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
NKF	National Kidney Foundation
PPVI	Pared posterior del ventrículo izquierdo
PTH	Hormona Paratiroidea
RAAS	Regulación del sistema renina-angiotensina aldosterona
RVD	Receptor de vitamina D
TFG	Tasa de filtrado glomerular
TIV	Tabique interventricular
VDR	Complejo del receptor de vitamina D

RESUMEN

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa más común de mortalidad en niños con ERC, las complicaciones cardiovasculares más reconocidas son la distensibilidad arterial, aumento de la masa ventricular izquierda y la disfunción diastólica.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la relación entre los niveles de vitamina D y la presencia de enfermedad cardiovascular (hipertrofia del ventrículo izquierdo, índice de masa ventricular izquierdo y disfunción diastólica) en niños con enfermedad renal crónica con y sin terapia sustitutiva?

Objetivo

Describir la relación entre los niveles de vitamina D y la presencia de enfermedad cardiovascular (hipertrofia del ventrículo izquierdo, índice de masa ventricular izquierdo y disfunción diastólica y sistólica) en niños con enfermedad renal crónica con y sin terapia sustitutiva.

Metodología

Se realizó un análisis transversal analítico, se incluyeron pacientes niños con un diagnóstico de ERC en estadios tempranos y recibiendo terapia sustitutiva (diálisis peritoneal y hemodiálisis) provenientes del Servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría, "Dr. Silvestre Frenk Freund", CMN SXXI IMSS. Con un tamaño de muestra de 62 pacientes. Se registraron las mediciones antropométricas, variables demográficas y en condiciones de ayuno se tomó una muestra de sangre para determinar los niveles séricos de 25(OH)D. El análisis de la vitamina D se realizó por el método de cromatografía de líquidos de ultra alta resolución acoplada a un espectrómetro de masas. Para las mediciones ecocardiográficas los niños fueron citados en el Servicio de Cardiología de este Centro Hospitalario, donde se registraron las mediciones de índice de masa del ventrículo izquierdo (IMVI), masa ventricular izquierda, disfunción diastólica y sistólica e hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), realizadas con un ultrasonido Vivid TM E95 General Electric, transductores S5 y S7.

Resultados

En el grupo de pacientes sin terapia sustitutiva el 79.1% tuvo una deficiencia de vitamina D (<20 ng/mL) y el 20.8% insuficiencia (21-29 ng/mL). En el grupo de pacientes recibiendo terapia sustitutiva el 81.5% se identificó con deficiencia y el 18.4%) con insuficiencia de vitamina D. Ningún paciente presentó niveles de suficiencia de vitamina D (≥ 30 ng/mL). No hubo diferencias en el índice y la masa del ventrículo izquierdo entre grupos, sin embargo, el Z-score del ventrículo izquierdo fue significativamente mayor en el grupo de niños con terapia sustitutiva (1.3 vs. 0.6, $p=0.024$), comparado con el grupo sin terapia. El análisis por insuficiencia y deficiencia de vitamina D y los resultados del ecocardiograma transtorácico mostraron que la proporción de niños con disfunción diastólica fue significativamente mayor en el grupo de niños con niveles de vitamina D <20 ng/mL (57.5% vs. 16.6%, $p=0.009$)

Conclusión

Se confirma niveles subóptimos de vitamina D entre los niños con ERC sin terapia y recibiendo terapia sustitutiva, el déficit de vitamina D, tendió a correlacionarse inversamente con la masa del ventrículo izquierdo sólo en el grupo de pacientes sin terapia sustitutiva. Con lo que respecta a la hipertrofia del ventrículo izquierdo se presentó en ambos grupos y la proporción de niños con y sin hipertrofia no fue diferente entre grupos, y la disfunción diastólica fue significativamente mayor en el grupo de niños con niveles de vitamina D <20 ng/mL.

Palabras clave Enfermedad renal crónica, pediatría, vitamina D, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica y sistólica

1. MARCO TEORICO

1.1 Definición, clasificación y epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) es el resultado del deterioro progresivo e irreversible de la función renal, que genera incapacidad del riñón para remover los productos de desecho y mantener el equilibrio ácido-base, de líquidos y electrolitos. La ERC se define como una alteración funcional o estructural del riñón que se desarrolla de forma silenciosa, progresiva e irreversible (1).

La ERC es clasificada en base a las categorías de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y albuminuria según las guías de práctica clínica de la evaluación y manejo de la enfermedad renal crónica Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, por sus siglas en inglés)

				Categorías albuminuria persistente		
				Descripción y rango		
				A1	A2	A3
				Normal a leve Aumento	Aumento moderado	Aumento severo
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
				Categorías Tasa de Filtrado Glomerular (ml/min/1.73m ²) Descripción y rango	G1	Normal o elevado
G2	Descenso leve	60-89				
G3a	Descenso leve a moderado	45-59				
G3b	Descenso leve a severo	30-44				
G4	Descenso severo	15-29				
G5	Falla renal	< 15				

Figura 1. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease KDIGO 2012. *Off. J Int.Soc Nephrol. 3, (2013)*. **Verde:** bajo riesgo; **Amarillo:** aumento moderado de riesgo; **Naranja:** alto riesgo; **Rojo:** riesgo muy elevado

De acuerdo con la KDIGO la ERC en niños es definida por una disminución de la TFG por debajo de $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ acompañado por anomalías estructurales o funcionales presentes por más de tres meses, con implicaciones para la salud y la presentación de uno de los siguientes criterios clínicos:

- Tasa de filtrado glomerular menor $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ por más de 3 meses con implicaciones para la salud, independientemente de si otros marcadores de ERC están presentes.
- Tasa de filtrado glomerular mayor $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ acompañado de evidencia de daño estructural u otros marcadores de anomalías en la función renal incluyendo proteinuria, albuminuria, lesión tubular renal, o anomalías patológicas detectadas por histología o inferidas por imagen, esta categoría incluye el trasplante renal (1).

La TFG puede disminuir principalmente por la pérdida del número de nefronas, por algún daño al tejido renal, una disminución de la TFG de cada nefrona sin descenso del número total o bien por un proceso combinado de estas (2).

En niños se tiene poca información sobre la evolución de la ERC, debido a que esta suele ser asintomática, se cree que estos pacientes exceden por 50 veces a los que se encuentran en etapa terminal; la incidencia y la prevalencia de la ERC en estadio 2 a 5 siguen siendo poco conocidas, sin embargo, algunos estudios sugieren que la prevalencia de la ERC en todos los estadios puede ser tan alta como el 1% en la población pediátrica. Para el año 2018 la incidencia de la terapia de remplazo en niños con ERC osciló por país de 1 a 14 por millón de niños menor a 20 años; en relación con la prevalencia de la terapia de remplazo renal se reportó entre 15 y 30 por millón de niños en algunos países de Europa del Este y América Latina (3,4). En México no se cuenta con un registro único de enfermedad renal, por lo que se desconoce la prevalencia. De acuerdo, con los datos reportados por Méndez-Durán y cols., en el 2005 sobre su población de estudio, del total (20,702) de pacientes en

diálisis peritoneal (DP), 1,263 (6.1%) eran pacientes en edad pediátrica (0.3% menores a 10 años y 5.8% 10 a 19 años); mientras que de 11,010 pacientes en hemodiálisis (HD), 89 (0.8%) se encontraban entre los 10 y los 19 años. Por su parte, Esparza Aguilar y cols., describieron la prevalencia de la ERC en menores de 20 años estimando 309.5 casos por millón (5-8).

1.2 Etiología de la enfermedad y tratamiento

La etiología de la enfermedad renal en los niños difiere de los adultos, ya que esta deriva principalmente de malformaciones estructurales, uropatías obstructivas, disminución de la masa renal congénita o adquirida, antecedentes de bajo peso o prematuro. Una de las principales respuestas de como el riñón se puede adaptar es la teoría de Brenner, que explica como las nefronas buscan cubrir la demanda excretora, cuando se carece de esta capacidad con una hiperfiltración compensatoria, hipertensión glomerular y como consecuencia una hipertrofia del glomérulo e hiperplasia de la matriz mesangial (9,10). Entre las manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal crónica se encuentran principalmente retardo del crecimiento, osteodistrofia renal, anemia, acidosis metabólica, hipertensión arterial y alteraciones hidroelectrolíticas (11).

En países desarrollados, las principales causas son las anomalías congénitas del tracto urinario y nefropatías hereditarias, mientras que en los países en desarrollo se atribuye más por causas adquiridas, relacionadas con la alta prevalencia de infecciones bacterianas, virales y parasitarias. En un estudio realizado por Medeiros y cols., en el Hospital Infantil de México, se reportaron alteraciones urinarias en el 24.4% de los niños con enfermedad renal, la mayoría con un familiar en primer grado con ERC y en el 62% la causa de enfermedad renal primaria en el familiar fue desconocida (10).

La ERC es una enfermedad donde se acumulan toxinas, líquidos y electrolitos originando síndrome urémico, este síndrome lleva a la muerte, salvo que se eliminen las toxinas del organismo por alguna terapia de remplazo.

Con lo que respecta al tratamiento de la enfermedad dependerá de la gravedad de está, durante los primeros estadios utilizando fármacos, dieta y medidas generales, mientras que en el estadio 5, además de la dieta, el tratamiento implica el manejo con terapia sustitutiva, con DP y HD (12).

En relación con la DP, este procedimiento consiste en la eliminación de sustancias nocivas en la sangre como urea, creatinina, potasio y fósforo, mediante la utilización del peritoneo como filtro semipermeable, que tiene como ventaja el ser una terapia ambulatoria, que hace de esta forma terapéutica el procedimiento de primera elección en pediatría. La DP implica colocar una sonda (catéter) en la cavidad abdominal y llenarla de líquido limpiador (solución de diálisis), esta solución contiene agua con sal y otros aditivos, mientras la solución de diálisis está dentro del abdomen, absorbe las toxinas y el exceso de líquido del organismo, luego de un período de tiempo determinado la solución y el desecho se drenan (13). El manejo con diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC), permite un mejor control metabólico, evitando el síndrome de desequilibrio propio de la hemodiálisis, es de fácil acceso a través de un catéter peritoneal, permite una dieta más libre y de manera más importante, el ingreso de pacientes a edades menores, evitando las punciones repetidas y los riesgos de la hemodiálisis. Actualmente, la DPAC y la diálisis peritoneal automatizada (DPA), son las técnicas de remplazo renal más utilizadas en el paciente pediátrico con ERC en el mundo (14). Los pacientes en diálisis peritoneal requieren mayor aporte calórico y proteico por las pérdidas que tienen en el líquido peritoneal (15).

En lo que respecta a la hemodiálisis (HD), este tipo de terapia tiene como objetivo la depuración sanguínea extracorpórea y por lo tanto la eliminación de sustancias de desecho (de bajo y alto peso molecular) en la sangre mediante la utilización de un riñón artificial a través de un filtro o dializador. En la actualidad los accesos y

catéteres vasculares son más cómodos, mejor diseñados y más biocompatibles. En los últimos años se le ha dado impulso al uso de la hemodiálisis como terapia sustitutiva, ya que ha tenido notables avances tecnológicos y disminución de costos, generalmente se inicia cuando existe un nivel de función renal residual capaz de evitar la toxicidad urémica, sin embargo, puede iniciarse en etapas anteriores si hay signos o síntomas persistentes o incorregibles como lo son: náusea, vómito, asterixis, insuficiencia cardiaca congestiva o hipercalcemia. La mayoría de los pacientes se someten a hemodiálisis 2-3 veces por semana en sesiones de 3-5 horas (15,16).

1.3 Enfermedad renal crónica y su relación con enfermedad cardiovascular

Actualmente, el deterioro de la función renal se ha asociado a un amplio espectro de enfermedades cardiovasculares (ECV), siendo ésta, la principal causa de muerte en los pacientes con enfermedad renal crónica. Esta asociación compleja entre la ERC y la ECV se debe probablemente a la agrupación de diversos factores de riesgo cardiovascular, incluidos los denominados "factores tradicionales" como hipertensión, dislipidemia y diabetes mellitus. Sin embargo, estos factores per se no explican el alto riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes; de ahí que actualmente "factores no tradicionales" que son específicos de la ERC, como la anemia, la sobrecarga de volumen, alteraciones del metabolismo mineral, proteinuria, estrés oxidativo, malnutrición y deficiencia de vitamina D están siendo considerados para el desarrollo de ECV.

En población pediátrica con ERC recibiendo terapia sustitutiva se han reportado eventos cardiovasculares diferentes de infarto al miocardio. En un estudio realizado en niños en estadio 5, los acontecimientos más frecuentes fueron arritmias (19.6%), valvulopatías (11.7%), miocardiopatías (9.6%) y muerte súbita cardíaca (2.8%). La incidencia de acontecimientos cardiovasculares en estos pacientes se ha informado

en 24.3%, 24.5%, 23.9% y 36.9% en niños de 0 a 4 años, 5 a 9 años, 10 a 14 años y 15 a 19 años, respectivamente (18).

Por otro lado, el análisis de Parekh y cols., mostró que la enfermedad cardiovascular y la muerte cardíaca súbita representaron el 40% y el 20% de todas las muertes, respectivamente, en pacientes pediátricos en diálisis (19).

La fisiopatología de la ECV en niños con ERC es multifactorial, como ya se ha mencionado, están involucrados la hipertensión crónica, obesidad, desnutrición, dislipidemia, proteinuria, enfermedad ósea metabólica y el estado inflamatorio entre otros, que contribuyen a una mayor disfunción endotelial, cardíaca y calcificación vascular (15,23,24). Wilson y cols., en un análisis de una cohorte de niños con ERC, informó que la prevalencia de hipertensión, dislipidemia, obesidad y alteraciones del metabolismo de la glucosa fue del 46%, 44%, 15% y 21%, respectivamente (25). En cuanto a los factores de riesgo relacionados con la uremia, el factor de crecimiento de fibroblasto 23 (FGF-23) está regulado al alza en el 65% de los pacientes pediátricos en prediálisis y en la mayoría del 100% de los pacientes pediátricos en diálisis crónica (13, 26). Las concentraciones de marcadores de inflamación crónica y los índices de estrés oxidativo también se encuentran incrementados en esta población, y es probable que aumenten el riesgo de desarrollar ECV en comparación con los factores de riesgo tradicionales (27).

1.3.1 Lesión cardiovascular en paciente con ERC

La insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente la diastólica es la enfermedad cardíaca más frecuente en los pacientes con ERC, el principal mecanismo parece ser el remodelado miocárdico por fibrosis, lo que conduce a la rigidez del ventrículo izquierdo y la insuficiencia diastólica (17).

Entre los cambios estructurales o degenerativos en estos pacientes son la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), la aterosclerosis y las calcificaciones

vasculares. Cada una de ellas tiene sus factores de riesgo específicos y sus consecuencias clínicas.

Con lo que respecta a la HVI, la prevalencia es muy alta en la ERC y aumenta conforme disminuye el filtrado renal glomerular, la HVI supone un mecanismo de adaptación del músculo cardíaco a un exceso mantenido de trabajo por sobrecarga de presión o de volumen. En el primer caso, se produce un aumento en el grosor de los sarcómeros y una disposición en paralelo de las nuevas células, lo que da lugar a un aumento del grosor de la pared ventricular (HVI concéntrica). Los orígenes son la hipertensión arterial, la estenosis aórtica y la arteriosclerosis, en la sobrecarga de volumen hay un alargamiento de los sarcómeros y una disposición en serie de las nuevas fibras, que origina un aumento del tamaño de la cavidad ventricular (HVI excéntrica), las causas más frecuentes son la retención hidrosalina y el estado hiperdinámico generado por la anemia o por las fístulas arteriovenosas de alto gasto. Las consecuencias clínicas de la HVI son principalmente la disfunción sistólica y diastólica, con desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva, la cardiopatía isquémica por aumento en la demanda de oxígeno y dificultad para el llenado coronario (incluso con arterias coronarias normales), la hipotensión en diálisis y las arritmias

El ecocardiograma constituye el método más habitual para el diagnóstico de HVI, se calcula con la ecuación de Devereaux, basada en tres parámetros determinados al final de la diástole: diámetro telediastólico (DTD), grosor del tabique interventricular (TIV) y grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo (PP), para fines de este protocolo la HVI será definida por el $(\text{Grosor de la pared posterior de VI} + \text{Grosor del tabique interventricular}) / \text{Dimensión interna de VI}$, considerando valores del Grosor relativo de pared $\geq 0.42 \text{ g/m}^2/\text{Sc}$ como hipertrofia patológica.

1.3.2 Técnicas para medir la lesión cardiovascular en paciente con ERC

Por otra parte, la aparición “poco frecuente” o asintomática de este tipo de eventos cardiovasculares durante la infancia ha impulsado el desarrollo de métodos no invasivos para medir los cambios patológicos tempranos del sistema cardiovascular. Entre estos parámetros, se incluyen el índice de masa del ventrículo izquierdo (IMVI), el grosor de la íntima-media de la arteria carótida (IMAC) y la velocidad de la onda del pulso; (ANEXO VI); Aún, incrementos pequeños de estos parámetros son altamente predictivos de futuros eventos cardiovasculares tanto en la población general como en los pacientes con ERC. Los estudios basados en población infantil han establecido valores normales relacionados con la edad para estos indicadores (28-32). La hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) se desarrolla de forma temprana en la ERC y se cree que mantiene la función cardíaca y reduce el estrés de la pared del ventrículo izquierdo durante condiciones de aumento de la poscarga y la precarga (14,16,17).

En concordancia con esta asociación, la adaptación del ventrículo izquierdo se produce a través de dos patrones geométricos distintos: la geometría concéntrica y la excéntrica. En términos de aumento de la poscarga, un aumento de la resistencia sistémica (hipertensión) y una reducción de la distensibilidad de los grandes vasos estimulan un aumento desproporcionado del grosor de la pared del ventrículo izquierdo con respecto al tamaño de la cavidad ventricular izquierda, lo que conduce a una HVI concéntrica, la hipertrofia excéntrica, o la adición serial de sarcómeros, está relacionada con la sobrecarga de volumen y da lugar a un aumento simétrico del grosor de la pared, así como a un aumento del tamaño de la cavidad ventricular izquierda.

Estos cambios son inducidos por la expansión del volumen intravascular en estos casos de sobrecarga de volumen, anemia de la enfermedad renal crónica, e incluso la presencia de una fístula arteriovenosa (33).

La disfunción vascular en la ERC incluye una combinación de disfunción endotelial, calcificación arterial medial y engrosamiento de la íntima. Las calcificaciones vasculares progresivas están relacionadas con alteraciones del metabolismo óseo y mineral, los cambios en los vasos se evalúan midiendo el grosor íntima-media de la arteria carótida (IMAC) y la velocidad de la onda del pulso que determina la pérdida de distensibilidad o la rigidez (28).

En general, el 73.4% de los pacientes con ERC que inician diálisis presentan hipertrofia ventricular izquierda (HVI), lo que la convierte en una de las anomalías cardiovasculares más frecuentes en la ERC. La progresión de la HVI y el cambio en las funciones sistólica, así como diastólica han demostrado estar estrechamente relacionadas con la gravedad de la disfunción renal, la disfunción endotelial, la rigidez arterial y la aterosclerosis acelerada que son frecuentes en la ERC. Existe evidencia que demuestra el aumento de grosor de la IMAC en niños con ERC asociado a hipertensión, obesidad, diabetes y síndrome metabólico (34,35).

Entre otros problemas cardíacos que contribuyen a la isquemia, el daño de las células del miocardio y fibrosis, la enfermedad arterial coronaria es la más significativa en los pacientes con ERC (36). Se sugiere que la hipertrofia y la fibrosis miocárdicas pueden conducir a una reducción de la densidad capilar y reserva coronaria, que a su vez provoca un desequilibrio en la demanda de oxígeno y, por tanto, existe mayor riesgo de presentar isquemia, así como el riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita (37-40). La isquemia promueve la apoptosis de los cardiomiocitos y la acumulación de matriz y colágeno, lo que provoca fibrosis intersticial que culmina en rigidez del VI, aumento de la presión de llenado, deterioro y disfunción diastólica (37).

1.4 Enfermedad renal crónica, vitamina D y enfermedad cardiovascular

1.4.1 Metabolismo de la vitamina D

El término vitamina D incluye ergocalciferol (vitamina D2) y calciferol (vitamina D3), precursores inactivos que necesitan ser hidroxilados dos veces para poder activarse. La vitamina D3, o calciferol se obtiene principalmente de dos fuentes básicas:

- La dieta (10%) con los alimentos como el pescado, leche, huevo, cereales fortificados, aguacate y leguminosas.
- Producción endógena por conversión fotoquímica a partir de 7-dehidrocolesterol en la epidermis (90%).

Después de la síntesis en la piel o la absorción nutricional, la vitamina D es transportada al hígado por una proteína de unión específica (VDBP), donde es hidroxilada a 25-hidroxivitamina D. Esta forma inactiva es el principal metabolito circulante en la sangre y también se utiliza para la clasificación del estado de esta vitamina.

La vitamina D tiene un papel ampliamente reconocido en el mantenimiento de la homeostasis del calcio y la salud ósea; sin embargo, su acción no sólo está relacionada con el metabolismo óseo y el equilibrio fósforo/calcio, sino también con efectos autocrinos o paracrinos en otros tejidos extrarrenales como la piel, la próstata, los ganglios linfáticos, el intestino, la mama, el páncreas, la médula espinal, el cerebro, la placenta, y el sistema circulatorio, entre otros, en los que hay actividad de la enzima 1 α -hidroxilasa (necesaria para la producción local de calcitriol).

La Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Endocrina define la deficiencia, insuficiencia y suficiencia de vitamina D como concentraciones séricas de 25 (OH) D de <20 ng / ml, 21-29 ng / ml y 30-100 ng / ml. En el estudio de cohortes Chronic

Kidney Disease in Children (CKiD), el estudio más grande de niños con ERC en América del Norte, se encontró una prevalencia del 28 % de niveles de 25(OH)D <20 ng/ml y una prevalencia del 50 % de niveles < 30 ng/ml (28).

Además, recientemente se ha reconocido la importancia de la vitamina D en la enfermedad renal, cardiovascular, en el sistema inmune y cáncer. En relación a la enfermedad cardiovascular, el metabolito activo de la vitamina D $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D, se une a su receptor de vitamina D (RVD) que regula numerosos genes involucrados en procesos esenciales de relevancia potencial para su desarrollo, incluida la proliferación y diferenciación celular, apoptosis, estrés oxidativo, transporte de membrana y adhesión celular (42,43).

Entre las alteraciones derivadas de la ERC se encuentra una menor actividad de la 1-alfa-hidroxilasa, que conduce a una disminución en la producción de calcitriol, resultando en una disminución de la absorción intestinal de calcio y excreción renal de fosfato, con la consecuente hipocalcemia e hiperfosfatemia. La hipocalcemia reduce la actividad de los receptores sensibles al calcio en la glándula paratiroides y estimula la secreción de PTH. La PTH, en respuesta a los bajos niveles séricos de calcio y niveles elevados de fosfato, incrementa la reabsorción tubular de calcio y la secreción de fosfato; así mismo, estimula la enzima renal 1-alfa-hidroxilasa para producir $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Sin embargo, los pacientes con ERC no son capaces de producir cantidades adecuadas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Además, estos pacientes pueden presentar una deficiencia nutricional por una ingesta inadecuada, secundaria a la hipoxia urémica y por la restricción dietética a la que son sometidos, lo que produce una cantidad inadecuada de sustratos para la conversión del calcitriol (43). Durante la pérdida progresiva de la función renal, la disminución de la masa renal limita la cantidad de 1α -hidroxilasa en las células tubulares proximales renales. La 25-hidroxitamina D (25D), unida a su transportador, la proteína de unión a la vitamina D, se filtra a través del glomérulo y se absorbe en los túbulos proximales por el receptor megalina. La megalina es un receptor endocítico también responsable de la reabsorción tubular renal de albúmina y otras proteínas de bajo peso molecular,

es inducida por la vitamina D activa y el complejo del receptor de vitamina D (VDR). Por lo tanto, la deficiencia de vitamina D podría ser el resultado de la disminución de la megalina. Otro factor clave, que puede inducir un bajo nivel de vitamina D en el transcurso de la enfermedad renal, es el aumento de los niveles del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), que puede suprimir directamente la actividad y la expresión de la 1α -hidroxilasa. Los niveles séricos de FGF-23 aumentan con la disminución de la TFG y el aumento del nivel de fosfato. Por lo que, la retención persistente de fosfato, y niveles aumentados de FGF-23 debido a la disminución de la función renal, puede ser un mecanismo importante que contribuye a la supresión de la activación de la 1α -hidroxilasa, que disminuye los niveles de la 1,25 hidroxivitamina D (calcitriol;1,25D). El FGF-23 también regula la expresión de la 24-hidroxilasa, que disminuye la concentración de 1,25 hidroxivitamina D (calcitriol;1,25D) circulante. Además de estos factores, la actividad de la 1α -hidroxilasa también puede ser suprimida por fragmentos de PTH o por la retención progresiva de las toxinas urémicas (44).

En el contexto de la ERC, la pérdida progresiva de la función renal conduce a la reducción de calcitriol y una homeostasis alterada de calcio, fósforo, PTH, FGF-23 y megalina, entre otros, y que a su vez influyen por distintas interacciones sobre la activación de los RVD, ya sea de modo directo o indirecto. Cuando desciende el filtrado glomerular, los niveles bajos de calcitriol pueden detectarse antes que la elevación de la PTH, por lo que, junto a la restricción de fósforo, parece importante activar los RVD de forma temprana en estos pacientes siempre que no altere de modo significativo el control del fósforo (45).

Se ha reportado que los receptores de vitamina D se encuentran en las células cardiovasculares, incluidos los cardiomiocitos, células del músculo liso vascular, las células endoteliales y las células inmunitarias (46). En el caso de los cardiomiocitos, se conoce que el calcitriol mediante el RVD también modula importantes genes relacionados con la salud cardiovascular, por lo que pueden estar influenciados por los niveles de vitamina D (47). La mayoría de las células cardiovasculares expresan

CYP27B1, lo que permite la síntesis local de 1,25 hidroxivitamina D, esta síntesis de células diana de 1,25 hidroxivitamina D parece ser particularmente importante en las acciones no esqueléticas de la vitamina D (46).

Los mecanismos por los que la vitamina D ejerce sus efectos cardiovasculares y vasculoprotectores no se conocen aún del todo; sin embargo, se han establecido una serie de vías implicadas que a continuación se mencionan: (48)

1) Modulación de la inflamación: la deficiencia de vitamina D se ha relacionado con un incremento en la producción y liberación de citoquinas inflamatorias que conlleva a un efecto negativo directo e indirecto sobre el corazón y otros órganos (50). La vitamina D inhibe las células inmunes a través de los RVD incluyendo macrófagos, las células dendríticas, las células B y las células T, estos efectos de la 25-hidroxivitamina D (25D) pueden contribuir a la inhibición de diferentes procesos inflamatorios como la aterosclerosis, el infarto de miocardio y la formación de coágulos sanguíneos. La deficiencia de la vitamina D también puede acelerar la aterosclerosis mediante la activación del estrés del retículo endoplásmico de los macrófagos dentro de la placa aterosclerótica (48).

2) Regulación del sistema renina-angiotensina aldosterona (Por sus siglas de inglés RAAS): Este sistema contribuye directamente a los cambios en la rigidez arterial y cardíaca, conduciendo a hipertensión y falla cardíaca. Zitterman y col. evaluaron el efecto de la suplementación con vitamina D por 3 años (4000 UI/día) sobre los parámetros del (RAAS) en 165 pacientes con enfermedad cardíaca, sin observar cambios significativos en los parámetros del sistema; no obstante, el estudio mostró un aumento en las concentraciones de renina sérica en el subgrupo de pacientes con niveles 25-hidroxivitamina D (25D) inicialmente bajos (48).

3) Regulación de la hormona paratiroidea (PTH): La vitamina D inhibe la producción de la PTH mediante un mecanismo de retroalimentación. La deficiencia crónica de esta vitamina, reduce la absorción intestinal de calcio y la movilización ósea de calcio lo que conduce a la sobreproducción de la PTH. Niveles altos de

PTH puede producir hipertrofia del ventrículo izquierdo, calcificación valvular y del miocardio, arritmia cardíaca e hipertensión arterial, algunos de estos efectos están implicados en la activación del RAAS (48).

4) Regulación de la proliferación e hipertrofia de los miocitos cardíacos: La vitamina D induce hipertrofia en miocitos cardíacos inmaduros y maduros e inhibe la proliferación bloqueando la entrada a la fase S del ciclo celular (48).

5) Regulación del músculo liso vascular: Estudios in vitro apoyan que la 25-hidroxivitamina D (25D) regulan la proliferación e hipertrofia de las células endoteliales a través de diferentes vías: 1) la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular, 2) mediante la modulación del factor tisular y del receptor 2 activado por proteasas, 3) o bien por la activación del fosfatidilinositol 3-quinasa entre otros mecanismos (48).

Como se mencionó anteriormente, el déficit de vitamina D se ha asociado a distintas patologías, como hipertensión, diabetes, cáncer o la insuficiencia cardíaca en la población general e importantemente a la morbilidad y mortalidad en los pacientes con ERC. Al respecto, diferentes estudios han analizado ampliamente el espectro de la acción de la vitamina D y sus efectos pleiotrópicos extra-esqueléticos y su participación en el síndrome cardio-renal (38–40). La relación estrecha de eventos cardiovasculares y enfermedad renal crónica resalta la importancia de la vitamina D en la población pediátrica (49,50,51).

Según el informe del Instituto de Medicina (IOM) la deficiencia de vitamina D se ha definido como niveles de 25(OH)D <20 ng/ml (50 nmol/l) y adecuados como niveles \geq 30 ng/ml (75 nmol/l). Las concentraciones séricas de 25(OH)D superiores a 50 ng/ml (125 nmol/l) deben evitarse, ya que se han identificado toxicidad. La prevalencia de deficiencia de vitamina D varía según la ubicación geográfica, la dieta y las comorbilidades (45, 46). Diferentes estudios han demostrado una alta prevalencia de la deficiencia de vitamina D en la población con ERC, incluso, en niños, se reporta a partir de las primeras etapas de la ERC (52).

2. ANTECEDENTES

En niños la información disponible sobre vitamina D y enfermedad cardiovascular es limitada. En los últimos años, la relevancia del metabolismo mineral y óseo en los pacientes con ERC se ha centrado principalmente en el papel del calcio, el fosfato, la PTH y vitamina D, como factores de riesgo potencialmente modificables en el desarrollo y la progresión de la enfermedad vascular (38,39). En una cohorte de niños con ERC (estadios 1-5), se evaluaron los cambios en la deficiencia de vitamina D con el tiempo, durante un seguimiento de 10 años. La deficiencia de vitamina D varió entre 20% y 75% durante la década de estudio. La concentración promedio de 25(OH)D fue de 21.8 ng/ml (54).

Por su parte, Delucchi y cols., determinaron la prevalencia de insuficiencia y deficiencia de 25(OH) D en 84 niños en HD, DP y trasplante, 88% (n= 74) presentó concentraciones séricas por debajo de los 30 ng/ml; con un valor promedio 18.7 ± 10.7 ng/ml (rango:4.2 – 65.4 ng/ml). El valor de 25(OH)D por grupo fue: 21 ± 16.8 ng/ml en HD, 18.9 ± 8.5 ng/ml en DP y 18.1 ± 9.72 ng/ml en el grupo de trasplante. En general, el 52.7% presentó insuficiencia, 47.3% deficiencia y sólo el 4% deficiencia severa de vitamina D. No hubo diferencias significativas en los valores de vitamina D entre los tres grupos. En el grupo total de pacientes no se encontró correlación entre nivel de 25(OH)D con edad, género, función renal, calcemia, fosfaturia, fosfatasa alcalina y PTH; como tampoco en los pacientes en HD y trasplantados. En el grupo de DP se encontró una relación inversa entre las concentraciones de 25(OH)D y las de PTH, sin embargo, esta relación no alcanzó significancia estadística ($r = -0,451$, $p = 0,060$) (54).

Kumar y cols., también en un estudio de cohorte, realizado en 506 niños (mediana 10.7 años) con ERC y una TFG entre 30 y 90 ml/min/1,73 m² durante un seguimiento de 6 años, para evaluar la deficiencia de 25OHD en esta población, informaron una deficiencia de 25OHD en el 28 % de la cohorte en la medición inicial, del 23 % a los 2 y 4 años, y un 27 % a los 6 años de seguimiento. Los autores

concluyen que la deficiencia de 25OHD es frecuente en niños con ERC y se asocia con factores de riesgo potencialmente modificables (55).

Recientemente Solarin y cols., evaluaron la prevalencia y relación de la deficiencia de vitamina D con el estadio de la enfermedad en niños con ERC en los estadios tres a cinco y en los que recibían diálisis crónica. El análisis de la prevalencia de deficiencia de vitamina D de acuerdo a los estadios de la ERC, mostró que el 40% de los pacientes recibiendo diálisis eran deficientes en vitamina D y que el 73.9% de la población evaluada presentó valores menores a 29 ng/ml (56).

Por otra parte, en relación con la medición de alteraciones cardiovasculares en este grupo de pacientes, Mitsnefes y cols., en un estudio de tipo longitudinal en un grupo de 29 niños con ERC recibiendo diálisis (4-19 años), evaluaron la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, al inicio de la diálisis y 90 días posteriores al inicio de la terapia sustitutiva. Se observó que en el 69% de los niños (n =20), presentó HVI y 24 pacientes (83%) presentaban geometría anormal del VI (38% HVI excéntrica, 31% HVI concéntrica y 14% remodelación concéntrica). El ecocardiograma repetido no mostró diferencias significativas. Sin embargo, 14 de los 29 pacientes tuvieron un aumento progresivo en el índice de la masa ventricular izquierda (57).

En un análisis exploratorio realizado en 688 niños de 6 a 17 años con ERC en estadio 3-5, evaluaron el índice de masa del ventrículo izquierdo, grosor de la íntima-media carotídea y la velocidad de onda de pulso central. En esta muestra se consideró la monitorización ambulatoria de la presión arterial y el IMC durante 24 horas al inicio del estudio y en cada visita. Los autores informan que el 64% presentó anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario; el 26.1% de los niños presentaron hipertensión no controlada aumentado la prevalencia de 24.4% en estadio 3 a 47.4% en estadio 5. La prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda fue mayor con cada estadio de ERC, de 10.6% en estadio 3 a 48% en estadio 5;

mientras, que el grosor de la íntima-media carotídea se elevó en el 41.6% y la velocidad de la onda de pulso se incrementó en un 20.1% (56).

En un estudio transversal en 34 niños con ERC (20 en diálisis y 14 con ERC prediálisis) se exploró la relación entre diferentes parámetros del metabolismo calcio-fósforo, incluyendo la 25(OH)D y la estructura y función cardiovascular. El análisis de correlación de Pearson mostró que el aumento del índice de masa del ventrículo izquierdo se correlacionó negativamente con la 25(OH)D ($r = -0.54$; $p < 0.05$) y una correlación positiva con la presión arterial sistólica ($r = 0.36$; $p < 0,05$). El análisis de regresión múltiple mostró que los niveles bajos de 25 (OH) D y la hipertensión sistólica fueron predictores independientes del aumento del índice de masa del ventrículo izquierdo en niños con ERC (58).

Por otra parte, López y cols. en un estudio de tipo transversal, evaluaron 55 niños con ERC (edad promedio 12 años) y diferentes indicadores de laboratorio (creatinina, ácido úrico, proteína C reactiva, colesterol total y triglicéridos), el estado nutricional (IMC, grasa y circunferencia de cintura) y el registro de la presión arterial y el espesor de la íntima-media carotídea. Los resultados mostraron que, en los niños y adolescentes con enfermedad renal crónica, el 74.5% (IC del 95%: 61.0; 85.3) mostró un aumento en el grosor de la íntima-media carotídea y en los pacientes con hipertensión en estadios tempranos I y II, ya era evidente en el 90.9% de los pacientes un incremento del grosor de la íntima-media carotídea. (58)

Tabla 1. Cuadro de evidencia (actualización 2023)

Autor, año, país	Metodología	Objetivos	Resultados
Deficiencia de vitamina D			
Delucchi et al, 2011, Chile	Diseño: Cohorte 84 niños con ERC (9,8 ± 4,6 años) DP: 18 HD:13 Trasplantados: 53	Determinar la prevalencia de insuficiencia y deficiencia de 25 hidroxivitamina D (25(OH) D en pacientes pediátricos en diálisis y trasplante renal	-88% (n=74) presentó concentraciones séricas por debajo de los 30 ng/ml con un valor promedio de 18.7 ± 10.7 ng/ml (rango 4.2- 65.4 ng/ml). -52.7% presentó insuficiencia, 47.3% deficiencia y sólo el 4% deficiencia severa de vitamina D. -No hubo diferencia significativa en los valores de vitamina D entre los 3 grupos
Kumar et al, 2016, Estados Unidos	Diseño: Cohorte 506 niños con ERC (1 - 16 años) TFG (30-90 ml/min/1,73 m ²)	Evaluar la deficiencia de 25OHD en población	-Deficiencia de 25 OHD En el 28% de la cohorte en la medición inicial. Del 23% a los 2 y 4 años, y un 27% a los 6 años de seguimiento. -Los autores concluyen que la deficiencia de 25 OHD es frecuente en niños con ERC y se asocia con factores de riesgo potencialmente modificables.
Solarin et al. 2019, África	Diseño: Cohorte 46 niños con ERC (1 – 18 años) TFG (30-90 ml/min/1,73 m ²)	Evaluar la prevalencia de deficiencia de vitamina D con el estadio de la enfermedad	20 niños (43.5%) tuvieron niveles deficientes de vitamina D, 14 niños (30.4%) con niveles insuficientes y 12 niños (26.1%) tuvieron niveles suficientes.
Enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular			
Mitsnefes MM et al, 2001 Alemania	Diseño: Cohorte 29 niños con ERC, recibiendo diálisis (4-19 años)	Evaluar la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, al inicio de la diálisis y 90 días posteriores al inicio de la terapia sustitutiva	-69% de los niños (n =20), presentó HVI. -24 niños (83%) presentaban geometría anormal del VI (38% HVI excéntrica, 31% HVI concéntrica y 14% remodelación concéntrica). -El ecocardiograma repetido no mostró diferencias significativas. -Sin embargo, 14 de los 29 pacientes tuvieron un aumento progresivo en el índice de la masa ventricular izquierda

<p>Patange A et.al. 2013, Estados Unidos</p>	<p>Diseño: Transversal 34 niños con ERC (20 en diálisis y 14 con ERC pre diálisis) (8 – 18 años)</p>	<p>Evaluar la relación entre diferentes parámetros del metabolismo calcio-fósforo, incluyendo la 25(OH)D y la estructura y función cardiovascular</p>	<p>-Dializados el nivel de vitamina D se encontraba en menor cantidad que los no dializados. -El análisis de correlación de Pearson mostró que el aumento del índice de masa del ventrículo izquierdo se correlacionó negativamente con la 25(OH)D (r = -0.54; p <0.05).</p>
--	--	---	---

TFG: Tasa de filtrado glomerular, ERC: Enfermedad renal crónica, VI: Ventrículo izquierdo, HVI: Hipertrofia del ventrículo izquierdo

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Entre las alteraciones derivadas de la enfermedad renal crónica (ERC) se encuentra una menor actividad de la 1-alfa-hidroxilasa, que conduce a una disminución en la producción de 1,25 hidroxivitamina D. Durante la pérdida progresiva de la función renal, la disminución de la masa renal en conjunto con una disminución de megalina y un aumento de FGF-23 y fosfato limita la cantidad de 1 α -hidroxilasa, conduciendo a la reducción de la vitamina D. Así mismo se ha identificado la deficiencia de vitamina D, como un factor de riesgo independiente del aumento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular en los pacientes ERC.

Los niños con ERC tienen un alto riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, siendo esta la causa más frecuente de muerte en esta población. Dentro de la literatura se requiere un mayor número de ensayos clínicos aleatorizados para evaluar los beneficios a largo plazo de la vitamina D y enfermedad cardiovascular en esta población.

4. JUSTIFICACIÓN

La ERC tiene un gran impacto en la salud, calidad de vida, economía y entorno social de la población; ya que generan un aumento importante de la morbilidad a través del desarrollo de las complicaciones crónicas asociadas a esta patología, disminuyendo de forma significativa la expectativa de vida. La epidemiología en México de la enfermedad es limitada, y la información existente es de estadios tardíos utilizando la terapia de remplazo renal lo que limita la información de estadios tempranos de la enfermedad. En niños la incidencia y prevalencia de la enfermedad renal crónica ha ido en aumento en los últimos años, reportándose entre 8 a 47.7 casos por cada millón de población menor de 15 años.

Por otra parte, la deficiencia de vitamina D se ha reportado en pacientes con enfermedad renal crónica. Esta vitamina participa, fundamentalmente, en la regulación del metabolismo fosfo-cálcico, pero también cumple importantes funciones en la prevención del riesgo cardiovascular y durante la pérdida progresiva de la función renal.

En estos pacientes, los eventos cardiovasculares y la mortalidad aumentan a medida que la tasa de filtrado glomerular disminuye por debajo de 60 ml/min. Los factores que determinan este aumento de riesgo cardiovascular comienzan, sin duda, en el período temprano y se incrementan durante la etapa de terapia de sustitución renal con diálisis o trasplante.

Por lo anterior, es importante conocer la relación entre niveles de vitamina D y enfermedad cardiovascular en población pediátrica mexicana con ERC, esto nos dará oportunidad de generar hipótesis que puedan comprobarse en futuros estudios y realizar intervenciones oportunas de suplementación de vitamina D3 (colecalfierol) en esta población

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación entre los niveles de vitamina D y la presencia de enfermedad cardiovascular (hipertrofia del ventrículo izquierdo, índice de masa ventricular izquierdo y disfunción diastólica) en niños con enfermedad renal crónica con y sin terapia sustitutiva?

6. HIPOTESIS

En los niños con enfermedad renal crónica los niveles de vitamina D se correlacionarán con el índice de masa ventricular izquierda ($r = -0.54$); un aumento del grosor relativo de la pared del ventrículo izquierdo (hipertrofia) y disfunción diastólica.

7. OBJETIVO GENERAL

Identificar la relación entre los niveles de vitamina D y la presencia de enfermedad cardiovascular (hipertrofia del ventrículo izquierdo, índice de masa ventricular izquierdo y disfunción diastólica) en niños con enfermedad renal crónica con y sin terapia sustitutiva.

7.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la prevalencia del déficit de vitamina D en niños con enfermedad renal crónica con y sin terapia sustitutiva.
- Determinar la prevalencia de hipertrofia y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en niños con enfermedad renal crónica con y sin terapia sustitutiva.
- Relacionar el déficit de vitamina D con el índice de masa ventricular izquierda, hipertrofia y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en niños con enfermedad renal crónica con y sin terapia sustitutiva.

8. MATERIAL Y METODOS

8.1 Diseño del estudio: Transversal, analítico.

8.2. Lugar de realización del estudio: Unidad de Investigación Médica en Nutrición, en colaboración con los Servicios de Nefrología y Cardiología del Hospital de Pediatría, “Dr. Silvestre Frenk Freund”, CMN SXXI IMSS.

8.3 Población de estudio: Pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica en estadios tempranos de ERC y recibiendo terapia sustitutiva (diálisis peritoneal y hemodiálisis) provenientes del Servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría, “Dr. Silvestre Frenk Freund”, CMN SXXI IMSS.

8.4 Criterios de selección de los sujetos de estudio

Inclusión:

- Con edad de 5 a 17 años con 11 meses y 29 días.
- Pacientes sin distinción de sexo, con diagnóstico clínico de enfermedad renal crónica (estadios tempranos y recibiendo terapia sustitutiva).
- Pacientes sin importar la etiología de la enfermedad renal crónica (hereditaria, malformaciones estructurales, uropatías obstructivas, anomalías renales y urinarias).
- Que su participación se obtenga por medio de consentimiento y asentimiento informado por escrito (niños mayores de 8 años).

Exclusión:

- Pacientes con trasplante de riñón.
- Pacientes que presenten complicaciones metabólicas y no se puedan realizar las mediciones.
- Pacientes con obesidad mórbida (limitación del estudio ecocardiográfico).
- Pacientes que presenten enfermedad cardiovascular congénita o estructural.
- Pacientes con alguna alteración neurológica.
- Pacientes en silla de ruedas (limitando la medición antropométrica del Inbody).

Eliminación:

- Pacientes con información incompleta (poco cooperadores para realizar estudio ecocardiográfico o falte la vitamina D).

9. TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de muestra se estimó considerando la asociación negativa entre el aumento del índice de masa del ventrículo izquierdo y los niveles de vitamina D reportados por Patange y cols., (57) que evaluaron un grupo de niños en diálisis y prediálisis con la 25(OH)D ($r = -0.54$; $p < 0.05$) y una correlación positiva con la presión arterial sistólica ($r = 0.36$; $p < 0.05$). Con estos valores y considerando $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$, serán necesarios 49 pacientes, se consideró el tamaño de muestra más alto y se agregó un 15% para estimar pacientes eliminados por mediciones incompletas (falta de la determinación de vitamina D o del estudio ecocardiográfico) por lo que el tamaño de muestra para el estudio será de 56 pacientes con ERC en total.

Partiendo de que la UMAE, Hospital de Pediatría CMN S XXI, es un Hospital de tercer nivel, que concentra una proporción importante de la población pediátrica con ERC, y registra un promedio en diálisis y hemodiálisis de alrededor de 86 pacientes por año, la factibilidad del estudio para reunir la muestra no está comprometida.

9.1 Muestreo

Muestreo no probabilístico, de casos consecutivos

10. DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
VARIABLE INDEPENDIENTE				
25-hidroxi vitamina D	Prohormona que está comprometida en procesos fisiológicos como salud ósea, secreción de la hormona paratiroidea, insulina, factor de crecimiento fibroblástico y renina, regulación de la función inmune	Se determinará a partir de una muestra de suero por cromatografía de líquidos de ultra alta resolución acoplada a un Espectrómetro de Masas (UPLC-MS-MS)	<ul style="list-style-type: none"> • Suficiencia ≥ 30 ng/mL • Insuficiencia 21-29 ng/mL • Deficiencia < 20 ng/mL 	Cuantitativa, continua
VARIABLE DEPENDIENTE				
Hipertrofia del ventrículo izquierdo	Disminución del tamaño de la cámara del ventrículo izquierdo y el grosor relativo de la pared de ventrículo izquierdo.	Para fines de este estudio la HVI será definida como el grosor relativo de la pared a partir de la medición de: (Grosor de la pared posterior de VI + Grosor del tabique interventricular) / Dimensión interna de VI	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica

Disfunción diastólica y sistólica	Deterioro progresivo en la relajación y distensibilidad de la cámara ventricular izquierdo-secundaria cuyas causas principales son las mismas que la disfunción sistólica (hipertensión sistémica, enfermedad coronaria y valvulopatías).	<p>Definida por varias fases:</p> <p>-Deterioro en la relajación: retraso en la relajación activa del ventrículo izquierdo en protodiástole. Presión auricular izquierda normal</p> <p>-Seudonormalización. Retraso en la relajación activa en protodiástole. Presión auricular izquierda ligeramente aumentada.</p> <p>-Llenado restrictivo (reversible). Cámara de Ventrículo izquierdo no elástica (rigidez aumentada). Alto gradiente de presión entre apertura de mitral y ventrículo izquierdo. Presión de Aurícula izquierda incrementada. Contractilidad auricular izquierda insuficiente. Mejoría con reducción de precarga.</p> <p>-Llenado restrictivo (irreversible). Cámara de Ventrículo izquierdo no elástica (rigidez aumentada). Alto gradiente de presión entre apertura de mitral y ventrículo izquierdo. Presión de Aurícula izquierda incrementada. Contractilidad auricular izquierda insuficiente. Sin mejoría con reducción de precarga</p>	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
DEMOGRÁFICAS				
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su Nacimiento (Real academia española, 2021)	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día de la realización del estudio.	Años	Cuantitativa discreta

Sexo	Aspectos biológicos atribuidos a un individuo, diferenciado de mujer y hombre, en base a sus características biológicas. (Real academia española, 2021)	Características físicas que definen a los individuos como hombre o mujer. Se obtendrá mediante interrogatorio directo	Masculino Femenino	Cualitativa nominal dicotómica
CONFUSORAS				
Fósforo	Mineral que constituye el 1% del peso corporal total de una persona. Es el segundo mineral más abundante en el cuerpo. Está presente en cada célula del cuerpo. La mayor parte del fósforo en el organismo se encuentra en los dientes y en los huesos.	Las concentraciones de fósforo se obtendrán de una muestra de suero en el laboratorio clínico del Hospital de Pediatría CMNSXXI	<ul style="list-style-type: none"> • 3-9 años: 3.2-5.8 mg/dl • 10-15 años: 3.3-5.4 mg/dl • >15 años: 2.4-4.4 mg/dl 	Cuantitativa continua
Calcio	El calcio es el elemento mineral más abundante en nuestro organismo, forma parte importante del esqueleto y los dientes. Representa alrededor del 2% del peso corporal.	Las concentraciones de calcio se determinarán a partir de una muestra de suero en el laboratorio clínico del Hospital de Pediatría CMNSXXI	<ul style="list-style-type: none"> • 2-12 años: 8.8-10.8 mg/dl • 12-18 años: 8.4-10.2 mg/dl 	Cuantitativa continua
Hiperparatiroidismo	Niveles de paratohormona mayor a 300 pg/ml	Las concentraciones de PTH se determinarán a partir de una muestra de suero en el laboratorio clínico del Hospital de Pediatría CMNSXXI	PTH plasmática en ayuno: >300 pg/ml	Cuantitativa continua

Hiperglicemia	Elevación de la glucosa por arriba 100 mg/dl en ayuno	Las concentraciones de glucosa se determinarán a partir de una muestra de suero en el laboratorio clínico del Hospital de Pediatría CMNSXXI	Glucosa plasmática en ayuno: >100 mg/dl	Cuantitativa continua
Anemia	Reducción de la concentración de hemoglobina y/o hematocrito.	Las concentraciones de hemoglobina se determinarán a partir de una muestra de suero en el laboratorio clínico del Hospital de Pediatría CMNSXXI	Hemoglobina <ul style="list-style-type: none"> • 2-9 años: 11.5-14.5 g/dl • 10-17 años: <ul style="list-style-type: none"> -Varones:12.5-16.1 g/dl -Mujeres: 12.0-15 g/dl 	Cuantitativa continua
Hipertensión	Elevación de los niveles de presión arterial de forma continua o sostenida.	Se realizará la medición en el niño después de un reposo de 5 a 10 minutos de su llegada a la Unidad y se procederá a realizar 3 mediciones a intervalos de 5 minutos cada una. Se consultarán las tablas de referencia del Grupo de Trabajo del Programa Nacional de Educación sobre la Hipertensión Arterial en niños y adolescentes, considerando la edad, sexo y estatura de los niños y adolescentes para establecer si hay o no hipertensión.	Presión sistólica y/o diastólica \geq 95 percentil	Cuantitativa discreta
Uso de antihipertensivos	Sustancia que reduce a presión arterial. Se conoce como agentes antihipertensivos a un grupo de diversos fármacos utilizados en medicina para el tratamiento de la hipertensión	Se obtendrá la información a partir de preguntar directamente al padre/madre o tutor legal durante el estudio	Si No	Cualitativa nominal dicotómica

Tipo de antihipertensivos	Tipo de fármaco utilizado para disminuir la presión arterial	Se obtendrá la información a partir de preguntar directamente al padre/madre o tutor legal durante el estudio y se verificará con su expediente clínico	Enalapril Captopril Losartan Verpamilo Telmisartan Nidedipino Hidroclorotiazida Dilitiazem	Cualitativa nominal
Uso de hipolipemiantes	Uso de medicamentos que disminuye las concentraciones séricas de colesterol o triglicéridos como: -Fibratos -Estatinas (benzafibratos) -Atorvastatina -Pravastatina	Se obtendrá la información a partir de preguntar directamente al padre/madre o tutor legal durante el estudio y se verificará con su expediente clínico	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Sobrepeso / Obesidad	Acumulación excesiva de grasa visceral	Se definirá de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC) dividiendo el peso en kilogramos entre la talla en metros, elevada al cuadrado. Se estratificará de acuerdo con los percentiles de la OMS	Sobrepeso: ≥ 85 y < 95 . Obesidad: ≥ 95	Cuantitativa discreta
Etiología de la enfermedad renal crónica	Se le define como las causas que nos condicionan lesión renal progresiva	Se obtendrá la información a partir de preguntar directamente al padre/madre o tutor legal durante el estudio	<ul style="list-style-type: none"> • Glomerulopatía crónica inespecífica • Glomeruloesclerosis focal y segmentaria • Glomerulopatía membranoproliferativa • Malformación de vías urinarias • Otras 	Cualitativa nominal

Tiempo de evolución de la enfermedad renal crónica	Tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de enfermedad renal crónica	Se obtendrá la información a partir de preguntar directamente al padre/madre o tutor legal durante el estudio y se confirmará con el expediente clínico	Años, meses, días	Cuantitativa continua
Grado o estadio de enfermedad renal crónica	Clasificación de enfermedad renal de acuerdo a la guía práctica de Kidney International 2020.	Clasificación de enfermedad por medio del estimador de filtrado glomerular KDIGO 2012	<ul style="list-style-type: none"> • G1 >90 ml/min/1.73 m2 • G2 60-89 ml/min/1.73 m2 • G3a 45-59 ml/min/1.73 m2 • G3b 30-44 ml/min/1.73 m2 • G4 15-29 ml/min/1.73 m2 • G5 <15 ml/min/1.73m2 	Cualitativa ordinal
Consumo de vitamina D	Suplementación con colecalciferol conocida como vitamina D3	Se obtendrá la información a partir de preguntar directamente al padre/madre o tutor legal durante el estudio, de si ha estado tomando vitamina D, considerando tiempo y dosis	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Helioterapia	Exposición sistémica a los rayos de sol	Se obtendrá la información a partir de preguntar directamente al padre/madre o tutor legal durante el estudio	Si No	Cualitativa, nominal dicotómica

HVI: Hipertrofia del ventrículo izquierdo, VI: Índice del ventrículo izquierdo, PTH: Hormona Paratiroidea, HDL: Lipoproteína de alta densidad, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome

11. PROCEDIMIENTOS

Los pacientes fueron reclutados de acuerdo con los criterios de selección en el Servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Una vez elegidos, se procedió a explicar y solicitar a los padres y al niño (cuando así se requirió por la edad) la participación en el estudio y su autorización por escrito (Anexo 1).

A cada participante, padre/madre o tutor legal, se les informó acerca del objetivo del estudio, el carácter voluntario de su participación, así como la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin que por ello se viera afectada su atención médica. Se les explicó que en una sola ocasión tendrían que acudir a la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, en condiciones de ayuno para el registro de las variables antropométricas (peso, estatura), y la toma de muestra de sangre para las determinaciones de vitamina D y marcadores bioquímicos, así como al Servicio de Cardiología del Hospital, para las mediciones ecocardiográficas.

El tiempo máximo para la toma de muestra para la determinación de vitamina D y el ecocardiograma fue de 6 meses.

11.1 Mediciones antropométricas

Peso corporal

El peso corporal se obtuvo utilizando una báscula digital Inbody 230, Modelo MW160 con capacidad de 200 kg y una sensibilidad de 0.1 gramos, previamente calibrada, con el niño de pie sobre la plataforma, sin calzado, ni objetos metálicos y con la menor ropa posible, se calculó el peso corporal seco.

Estatura

La estatura se obtuvo con un estadiómetro Seca 222 con un rango de medición de 6-230cm y divisiones de 1mm, con el niño de pie sobre la plataforma, sin zapatos, de espalda haciendo contacto con el estadiómetro a la pared, la vista fija al frente en plano horizontal. Se deslizo la parte superior más prominente de la cabeza y se procedió a tomar la lectura en la línea roja que marca la estatura. Se estimará con estos valores el índice de masa corporal (IMC), a partir de la relación entre el peso en kg y la estatura en metros al cuadrado. Se estratificó en sobrepeso u obesidad de acuerdo con los percentiles de la OMS. Los percentiles se ajustaron por edad y sexo, para niños entre 2 y 19 años se considera un IMC para sobrepeso un percentil ≥ 85 y < 95 y para obesidad un percentil ≥ 95 .

11.2 Determinación de laboratorio

Muestras biológicas

Posterior al consentimiento informado y con ayuno de al menos 8 horas se tomó una muestra de sangre (7 ml) periférica que se colectó en tubo vacutainer para determinación de vitamina D. Las muestras fueron tomadas por personal capacitado en la toma de muestras sanguíneas y siempre que sea posible coincidir con la cita a laboratorio para reducir el número de punciones. El análisis de la Vitamina D se realizó por el método de Cromatografía de Líquidos de Ultra Alta Resolución acoplada a un Espectrómetro de Masas. (UPLC-MS-MS), técnica analítica que combina la capacidad de separación física de la cromatografía de líquidos con la capacidad de detección selectiva y confirmación de la identidad molecular del espectrómetro de masas. Se utiliza para la detección y caracterización de compuestos polares y no está limitada por la volatilidad o la estabilidad térmica de los analitos, como resultado se pueden analizar un gran número de especies químicas con alta sensibilidad. El equipo de LC-MS con el que se cuenta, es un sistema ACQUITY UPLC Clase H con un detector de

fotodiodos (PDA) y un espectrómetro de masas (ACQUITY QDA) con modo de ionización ESI (Ionización por Electrospray), además de un sistema de gestión de eluyentes cuaternario. Este equipo permite obtener métodos con mayor resolución, rapidez y sensibilidad para el análisis simultáneo de diversos analitos. Como parte del control de calidad se realizaron curvas estándar y por cada 7 muestras se analiza una muestra de suero control.

11.2 Mediciones ecocardiográficas

El paciente será citado para su evaluación al Servicio de Cardiología Pediátrica, ubicado en la planta baja de la consulta externa (Consultorio 26) del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI, donde se procederá a realizar el estudio ecocardiográfico. Se recomendará, previamente al estudio llevar ropa cómoda y con botones o cierre al frente, para la colocación de los electrodos. La frecuencia del transductor utilizado fue de 5 MHz para lograr una penetración del sonido adecuada, auxiliado de gel conductor para equipos de ultrasonido. El equipo utilizado fue un ultrasonido Vivid TM E95 General Electric, transductores S5 y S7. La exploración transtorácica se realizó con la mano derecha obteniendo las imágenes de máxima calidad, se utilizó más de una posición del paciente, posición en decúbito supino y decúbito lateral izquierdo (posición de pachón). Se procedió a realizar ecocardiograma completo con enfoque específico en medición de la masa ventricular izquierda, así como el grosor relativo de pared ventricular izquierda a fin de definir presencia o ausencia de hipertrofia patológica; del mismo modo se evaluó la función diastólica de ventrículo izquierdo mediante la valoración del patrón E/A mitral y se determinó si existe disfunción del mismo. El personal responsable fue capacitado en el manejo del equipo y será siempre el mismo que realice las mediciones en todos los pacientes para evitar sesgos.

12. ANALISIS ESTADISTICO

Los datos obtenidos fueron capturados en una hoja de cálculo Excel (versión 365), para los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS v. 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Una vez obtenidos los datos, se realizó una prueba de Kolmogorov- Smirnov para describir la distribución de los datos. Se determinó los promedios, media y DE para las variables cuantitativas con distribución normal. Para las variables no paramétricas se representaron como medianas, rangos intercuartil máximos y mínimos.

Las variables cualitativas, se describieron en términos de frecuencia y porcentajes

Variables cualitativas se presentaron a través de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher, según correspondió. Las diferencias entre los grupos de pacientes se compararon utilizando las pruebas T de Student para muestras independientes para la comparación de dos medias con distribución normal o prueba U de Mann Whitney para la distribución de dos medianas con libre distribución.

Se realizó un análisis de regresión logística y correlación de Pearson o Spearman según corresponda.

Se consideró un valor de $p < 0.05$.

13. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El investigador responsable declara que en este estudio se respetaron las normas internacionales para realizar investigación en seres humanos expresados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de Principios Éticos para

la Investigación en humanos y sus enmiendas y de la Ley General de Salud. De acuerdo con el Capítulo I, Artículo 17 del apartado sobre los Aspectos Éticos en Investigación en seres Humanos de la Ley General de Salud en México, la propuesta se clasifica como investigación con riesgo mínimo.

13.1. Riesgos y molestias

Durante la participación de los pacientes los riesgos y molestias que se pueden presentar se relacionan con la toma de muestra de sangre por punción venosa (no mayor a 7 ml), necesaria para el análisis de vitamina D, que fue solicitada en una única ocasión, implica un riesgo mínimo, debido a que en algunas ocasiones el procedimiento puede causar un poco de dolor o una discreta molestia y es posible que se pueda formar un moretón. En cuanto al estudio ecocardiográfico, su medición no representa riesgo alguno, sólo la molestia de las posiciones realizadas para el ultrasonido.

13.2 Confidencialidad

Se resguardó la confidencialidad de los datos de los pacientes, de conformidad a lo establecido a la ley Federal de protección de datos personales, de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, para ello se les asignó un número de folio individual, con el que se identificó en la base de datos diseñada para el estudio. La información será resguardada en la computadora personal por el investigador principal (María de Lourdes Barbosa Cortés) durante un periodo de 5 años. El estudio está planeado para desarrollarse en 2 años.

13.3 Aspecto de bioseguridad

El presente proyecto se considera con implicaciones de bioseguridad, debido al uso de residuos peligrosos biológicos infecciosos y desechos tóxicos generados durante la toma de muestras biológicas, los procedimientos realizados durante los

análisis bioquímicos, que se realizaran en las muestras. Por lo que se han considerado las siguientes normas y documentos: Manual de procedimientos para el manejo y control de residuos biológico-infecciosos tóxico-peligrosos en unidades de atención médica (1996), el Manual de Bioseguridad en Laboratorios. OMS (2005), y la Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002 (Protección ambiental, Salud ambiental, Residuos peligrosos Biológico-infecciosos, Clasificación y Especificaciones de manejo) para asegurar el correcto manejo y desecho de los resultantes de las muestras biológicas.

Las instalaciones del laboratorio involucrado se encuentran en óptimas condiciones de operaciones y son adecuadas para llevar a cabo el trabajo propuesto. Los equipos que se utilizaron se encuentran en buen estado, reciben mantenimiento continuo, lo que asegura su estado satisfactorio de operación. Previo a la utilización del equipo, fue necesaria la capacitación del personal involucrado en el trabajo para evitar cualquier riesgo o irregularidad.

Las muestras se almacenaron a -80°C , quedando bajo el resguardo del investigador principal (MLBC). El material de laboratorio en contacto con sangre humana (tubos, viales, puntas de pipetas y residuos) será inactivado con una solución de hipoclorito de sodio al 6% después de un tiempo de reposo de 60 minutos. Posteriormente se realizó un enjuague con agua corriente y serán desechados en la basura de uso común. Las agujas utilizadas para la punción venosa fueron desechadas en un bote de seguridad rojo para desecho de material punzo cortante. Otros materiales que no puedan ser inactivados, se desecharon en bolsas rojo destinadas específicamente para este uso. Todos los procedimientos de desecho de material biológico infeccioso, tóxico y químico, estuvo bajo la responsabilidad del investigador principal.

14. RECURSOS INFRAESTRUCTURA

La Unidad de Investigación Médica en Nutrición se encuentra ubicada en el Hospital de Pediatría del Centro Nacional Médico Siglo XXI. Para su funcionamiento está

dividida en cuatro áreas: epidemiológica, clínica, molecular y bioquímica y cuenta con cuatro peines de laboratorio, refrigeración y equipo mayor que incluye un espectrofotómetro, contenedores de radiaciones beta y gamma y centrífugas. Para el desarrollo del proyecto se contó con la participación de un grupo de trabajo multidisciplinario adscrito a la Unidad de Investigación Médica en Nutrición (Dr. Jorge Maldonado Hernández), el Servicio de Nefrología dirigido por la Dra. Claudia Zepeda y el Servicio de Cardiología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, donde se encuentran las Dras. Marlenne Berenice García Pacheco y Liliana López Hernández. Además, este proyecto sirvió como tema de tesis para la alumna Melissa Juárez Martínez, alumna de posgrado del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias de la Salud en el Campo de Epidemiología Clínica de la Universidad Nacional Autónoma de México. También se contó con el apoyo de un grupo de químicos que apoyan el trabajo de toma, procesamiento y análisis de las muestras en el laboratorio.

15.RESULTADOS

Durante el periodo de septiembre 2021 a julio 2023, de 98 pacientes cautivos que acudieron a la consulta externa del Servicio de Nefrología, 13 fueron descartados por no cumplir con criterios de inclusión (menor a 5 años, o en silla de ruedas) 19 pacientes potenciales que cumplían con los criterios de inclusión declinaron la invitación para formar parte del estudio. El análisis final incluyó a 62 niños.

15.1 Características demográficas, antropométricas y clínicas

Las características demográficas, antropométricas y clínicas de los niños con ERC, se presentan en la tabla 2. De los pacientes analizados el 38.7% (n=24) se encontraban sin terapia sustitutiva (estadios 1-4) y el 61.3% (n=38) con terapia sustitutiva (DP [n =25] y HD [n =13]). La edad de los niños entre grupos no fue diferente (p=0.075); sin embargo, el Z-score del IMC, presentó una diferencia entre los grupos de terapia (p = 0.008). Dentro de las causas de ERC de nuestra población, el 35.9 % (n=22) presentó anomalías nefro urológicas congénitas (CAKUT, por sus siglas en ingles), el 32.2 % (n=20) causa indeterminada y en el 30.6 % (n=19) fue debido a glomerulopatías.

Con respecto a la funcionalidad renal de los pacientes, el grupo de terapia sustitutiva presentó mayores concentraciones séricas de urea (133.1 mg/dL vs. 32.4 mg/dL), creatinina (10.7 mg/dL vs. 0.82 mg/dL), potasio (4.9 mmol/L vs. 4.4 mmol/L), así como un mayor porcentaje de pacientes con uremia (97.3% vs. 45.8%), creatinina alta (100% vs. 33.3%), hiperpotasemia (44.7% vs. 8.3%) y anemia (76.3% vs. 20.8%) con respecto al grupo de pacientes sin terapia sustitutiva. En contraste, en el grupo de niños recibiendo terapia sustitutiva, los niveles de calcio (9.4 mg/dL vs. 9.8 mg/dL) y hemoglobina (10.9 g/dL vs. 13.5 g/dL) fueron menores. La concentración de PTH tendió a hacer mayor en el grupo de niños con terapia sustitutiva (240 pg/ml vs. 429.7 pg/ml; p = 0.078). Sin embargo, las concentraciones de fósforo y sodio no fueron diferente entre los grupos (Tabla 2)

Tabla 2. Características demográficas, antropométricas y clínicas de los niños con ERC

Variables	Grupo sin terapia sustitutiva n = 24	Grupo con terapia sustitutiva n = 38	p
Demográficas			
Edad (años)	12.7 (6.6,17.9)	15.2 (6.8,17.7)	0.075
Sexo, n (%)			
Femenino	11 (45.8)	24 (63.1)	0.255
Masculino	13 (54.1)	14 (36.8)	
Talla (cm)	150.5 (110.0,166.6)	146.2 (91.5,171.4)	0.811
Peso (Kg)	40.6 ± 11.1	37.2 ± 16.7	0.322
Z score del IMC	0.19 (-2.8, 0.5)	-0.90 (-3.2, 1.6)	0.008
Masa muscular (Kg)	15.6 ± 4.9	14.7 ± 4.8	0.573
Masa grasa corporal (kg)	8.9 (2.4, 23.1)	8.6 (0.4, 23.7)	0.386
Masa grasa (%)	26.3 (6.1, 44.9)	22.1 (0.4, 36)	0.214
Tiempo de evolución de la enfermedad (años, meses)	4.9 (0.10, 13.0)	6.1 (0.20, 17.3)	0.487
Tiempo de evolución en terapia sustitutiva (años, meses)	-----	3.0 (0,17.0)	---
Parámetros clínicos			
Urea (mg/dL)	32.4 (14.0, 217.0)	133.1 (36.0, 512.0)	<0.0001
Urea baja (<15 mg/dL)	1 (4.1)	0	
Uremia (>38 mg/dL)	11 (45.8)	37 (97.3)	<0.001
Creatinina (mg/dL)	0.82 (0.0, 10.0)	10.7 (1.0, 20.0)	<0.0001
Creatinina baja (<0.60 mg/dL)	5 (20.8)	0	
Creatinina alta (>1.30 mg/dL)	8 (33.3)	38 (100)	<0.0001
PTH (pg/mL)	240.0 (31.1, 918.3)	429.7 (37.7,1751)	0.078
PTH elevada (>67pg/mL)	21 (87.5)	35 (92.1)	0.699
Hiperparatiroidismo secundario	22 (91.6)	38 (100)	
Fósforo (mg/dL)	5.0 ± 0.87	5.2 ± 1.8	0.586
Hipofosfatemia (<2.5 mg/dL)	0	1 (2.6)	0.511
Hiperfosfatemia (>4.9 mg/dL)	11 (45.8)	21 (55.2)	
Calcio total (mg/dL)	9.8 (8.9, 10.4)	9.4 (7.1, 12.2)	0.001
Hipocalcemia (<8.5 mg/dL)	0	10 (26.3)	0.014
Hipercalcemia (>10.1 mg/dL)	5 (20.8)	3 (7.8)	
Potasio (mmol/l)	4.4 (3.8, 5.6)	4.9 (3.7, 7.8)	0.007
Hiperpotasemia (>5.1 mmol/L)	2 (8.3)	17 (44.7)	0.004
Sodio (mmol/l)	140.0 (124,145)	140.0 (133,148)	0.919
Hiponatremia (<136 mmol/L)	3 (12.5)	3 (7.8)	0.619
Hipernatremia (>145 mmol/L)	0	1 (2.6)	
Hemoglobina (g/dL)	13.5 ± 2.0	10.9 ± 2.5	<0.0001
Baja (<12.2 g/dL)	5 (20.8)	29 (76.3)	<0.0001
Alta (>18.1 g/dL)	0	1 (2.6)	

Los datos se expresan como promedio ± desviación estándar, mediana (mínimo, máximo), o número (porcentaje). Grupo sin terapia sustitutiva: Estadios 1-4; Grupo terapia sustitutiva: (Diálisis peritoneal, Hemodiálisis). Comparación entre grupos con prueba de X² cuadrada, Prueba exacta de Fisher, "t" de student para muestras independientes y Prueba de U de Mann-Whitney de acuerdo con la distribución de las variables.

*CAKUT: anomalías nefro-urológicas congénitas

15.2 Estado de nutrición de la vitamina D y factores de riesgo cardiovascular

El análisis de la vitamina D entre grupos no mostró diferencias (Figura 2 y Tabla 3). En este sentido, ningún paciente presentó niveles de suficiencia de vitamina D (≥ 30 ng/mL). En el grupo de pacientes sin terapia sustitutiva el 79.1% (n=19) se clasificó con deficiencia (< 20 ng/mL) y el 20.8% (n=5) insuficiencia (21-29 ng/mL). En el grupo de pacientes recibiendo terapia sustitutiva el 81.5% (n=31) se identificó con deficiencia y el 18.4% (n=7) con insuficiencia de vitamina D.

En relación con los factores de riesgo cardiovascular, el grupo de niños con terapia sustitutiva presentó niveles séricos significativamente más altos de triglicéridos (126.6 mg/dL vs. 104.5 mg/dL), LDL (188.6 mg/dL vs. 72.4 mg/dL) y un índice aterogénico mayor (3.4 vs. 2.6) con respecto al grupo de niños sin terapia sustitutiva. La hipertrigliceridemia estuvo presente en mayor proporción en el grupo de niños con terapia sustitutiva (33.3% vs. 50%, $p=0.038$). En contraste, no se presentaron diferencias en las concentraciones de colesterol total, HDL y VLDL (Tabla 3).

Con respecto a la presión arterial, ambos grupos presentaron un percentil >90 en la presión arterial diastólica de acuerdo con el valor de la mediana, el número de niños con el diagnóstico de hipertensión arterial tendió hacer mayor en el grupo con terapia sustitutiva (50 % vs. 63.1 %, $p=0.092$).

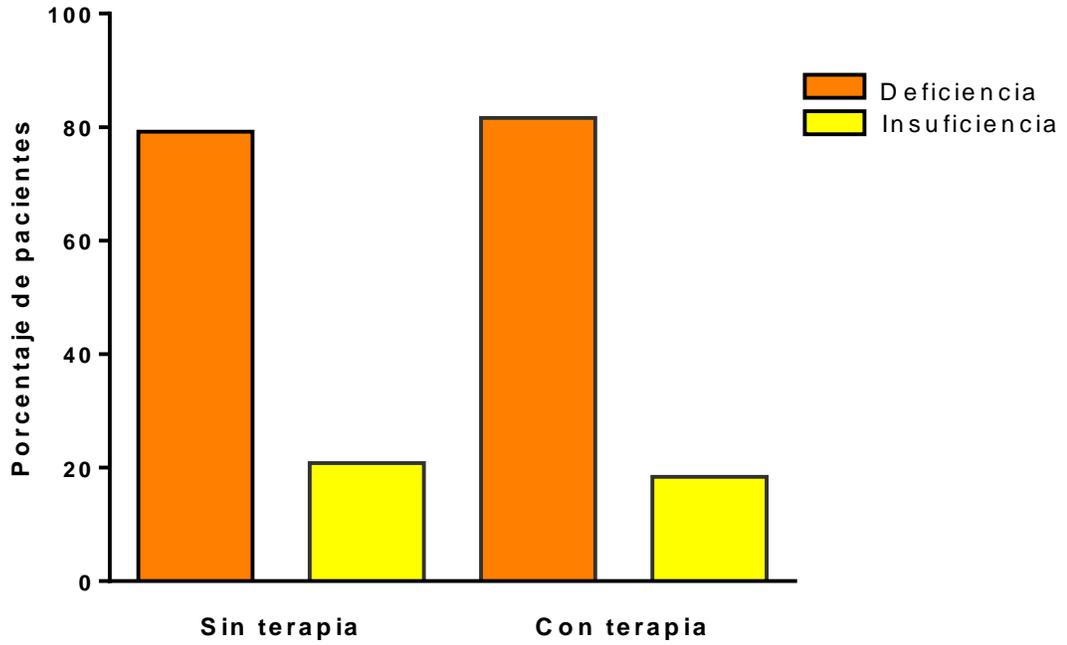


Figura 2. Estado de nutrición de vitamina D de niños con enfermedad renal crónica con y sin terapia sustitutiva. Insuficiencia de 21-29 (ng/mL), Deficiencia (<20 ng/mL).

Tabla 3. Factores de riesgo cardiovascular

Variables	Grupo sin terapia sustitutiva n = 24	Grupo con terapia sustitutiva n = 38	p
Vitamina D (ng/mL)	16.1 ± 4.5	14.9 ± 5.6	0.379
Suficiencia (≥ 30 ng/mL)	0	0	
Insuficiencia (21-29 ng/mL)	5 (20.8)	7 (18.4)	0.409
Deficiencia (<20 ng/mL)	19 (79.1)	31 (81.5)	
Glucosa (mg/dL)	80.7 (71.3, 105)	82.3 (64.8, 107)	0.465
Hiperglucemia (>100 mg/mL)	3 (12.5)	1 (2.6)	0.123
Perfil de lípidos			
Colesterol total (mg/dL)	140.3 (92.4, 287.7)	163.7 (83.3, 260.2)	0.114
Hipercolesterolemia (≥200 mg/mL)	4 (16.6)	10 (26.3)	0.185
Triglicéridos (mg/dL)	104.5 (49, 296.2)	126.6 (31.3, 349.5)	0.028
Hipertrigliceridemia (>130 mg/dL)	8 (33.3)	19 (50.0)	0.038
HDL (mg/dL)	46.8 (23.9, 147.4)	46.0 (28.8, 84.9)	0.563
HDL disminuido (<40 mg/dL)	6 (25.0)	8 (21.1)	0.831
Bordeline (40-45 mg/dL)	6 (25.0)	8 (21.1)	
LDL (mg/dL)	72.4 ± 30.4	88.6 ± 29.5	0.042
LDL elevado (≥130 mg/dL)	1 (4.1)	3 (7.8)	0.092
VLDL (mg/dl)	23.9 (9.8, 52.2)	26.2 (6.3, 69.9)	0.074
VLDL elevado (>40 mg/dL)	3 (12.5)	12 (31.5)	0.088
Índice Aterogénico	2.6 (1.8, 5.9)	3.4 (2.0, 5.9)	0.006
IA alterado (>4)	4 (16.6)	10 (26.3)	0.376
Presión arterial			
Sistólica (percentil)	54.5 (1, 100)	75 (1, 100)	0.426
Diastólica (percentil)	93 (43,100)	93 (1,100)	0.827
Hipertensión	12 (50.0)	24 (63.1)	0.092

Los datos se expresan como promedio ± desviación estándar, mediana (mínimo, máximo), o número (porcentaje). Grupo sin terapia sustitutiva: (Estadios 1-4); Grupo terapia sustitutiva (Diálisis peritoneal, Hemodiálisis). Comparación entre grupos con prueba de X² cuadrada, Prueba exacta de Fisher, “t” de student para muestras independientes y Prueba de U de Mann-Whitney. Suficiencia de vitamina D ≥ 30 ng/mL, insuficiencia de 21-29 ng/mL, deficiencia <20 ng/mL.

15.3. Resultados del ecocardiograma transtorácico de los niños con y sin terapia sustitutiva

En relación con las mediciones del ecocardiograma transtorácico, observamos que no hubo diferencias en el índice y la masa del ventrículo izquierdo entre grupos, sin embargo, el Z-score del ventrículo izquierdo fue significativamente mayor en el grupo de niños con terapia sustitutiva (1.3 vs. 0.6, $p=0.024$), comparado con el grupo sin terapia. La hipertrofia del ventrículo izquierdo se presentó en ambos grupos y la proporción de niños con y sin hipertrofia no fue diferente entre grupos ($p=0.126$).

La distribución de niños con hipertrofia concéntrica fue del 18.7% y 46.6% para el grupo sin terapia y con terapia sustitutiva respectivamente. La disfunción diastólica y sistólica no fue diferente entre grupos (Tabla 4).

Tabla 4. Índice del ventrículo izquierdo, masa ventricular izquierda y disfunción diastólica de los niños sin y con terapia sustitutiva.

Variables	Sin terapia sustitutiva n = 16	Con terapia sustitutiva n = 30	p
Ecocardiograma			
Índice del ventrículo izquierdo (g/m ²)	127.4 (68.8, 190)	127 (60, 276)	0.863
Masa del ventrículo izquierdo (g)	147.1 (95.6, 283.1)	167.2 (43.6, 371)	0.674
Z-score de la masa del ventrículo izquierdo	0.58 (-4.5, 4.7)	1.3 (-4.0, 3.9)	0.024
Geometría del ventrículo izquierdo			
Hipertrofia del ventrículo izquierdo	6 (37.5)	19 (63.3)	0.126
Hipertrofia concéntrica	3 (18.7)	14 (46.6)	
Hipertrofia excéntrica	3 (18.7)	5 (16.6)	
Disfunción diastólica	11 (68.7)	13 (43.4)	0.132
Leve	10 (62.5)	13 (43.3)	
Moderada	1 (6.2)	0	
Severa	0	0	
Disfunción sistólica	6 (37.5)	13 (43.4)	0.702
Leve	6 (37.5)	12 (40)	
Moderada	0	1 (3.3)	
Severa	0	0	

Los datos se expresan como mediana (mínimo, máximo) o número (porcentaje). Grupo sin terapia sustitutiva: (Estadios 1-4); Grupo terapia sustitutiva (Diálisis peritoneal, Hemodiálisis). Comparación entre grupos con prueba de U de Mann-Whitney.

15.4. Relación entre vitamina D y resultados del ecocardiograma transtorácico

El análisis por insuficiencia y deficiencia de vitamina D y los resultados del ecocardiograma transtorácico mostraron que la proporción de niños con disfunción diastólica fue significativamente mayor en el grupo de niños con niveles de vitamina D <20 ng/mL (57.5% vs. 16.6%, p=0.009); en contraste, no se observaron diferencias en el índice, masa y Z-score del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica y porcentaje de pacientes con hipertrofia (Tabla 5 y Figura 3).

Tabla 5. Niveles de vitamina D y resultados de ecocardiograma transtorácico

Variables	Vitamina D (<20 ng/dL) n = 40	Vitamina D (21- 29 ng/dL) n = 6	p
Hipertrofia, n (%)	23 (57.5)	2 (33.3)	0.390
Índice del ventrículo izquierdo (g/m ²)	127.4 (60, 276)	110 (64.2, 143.1)	0.379
Masa del ventrículo izquierdo (g)	164.6 (43.7, 371)	140.5 (43.6, 188)	0.192
Z-score del ventrículo izquierdo	0.98 (-4.6, 4.7)	1.0 (.01, 2.7)	0.840
Disfunción diastólica	23 (57.5)	1 (16.6)	0.009
Disfunción sistólica	17 (42.5)	2 (33.3)	0.516

Los datos se expresan como mediana (mínimo, máximo) o número (porcentaje). Comparación entre grupos con prueba de U de Mann-Whitney y prueba exacta de Fisher.

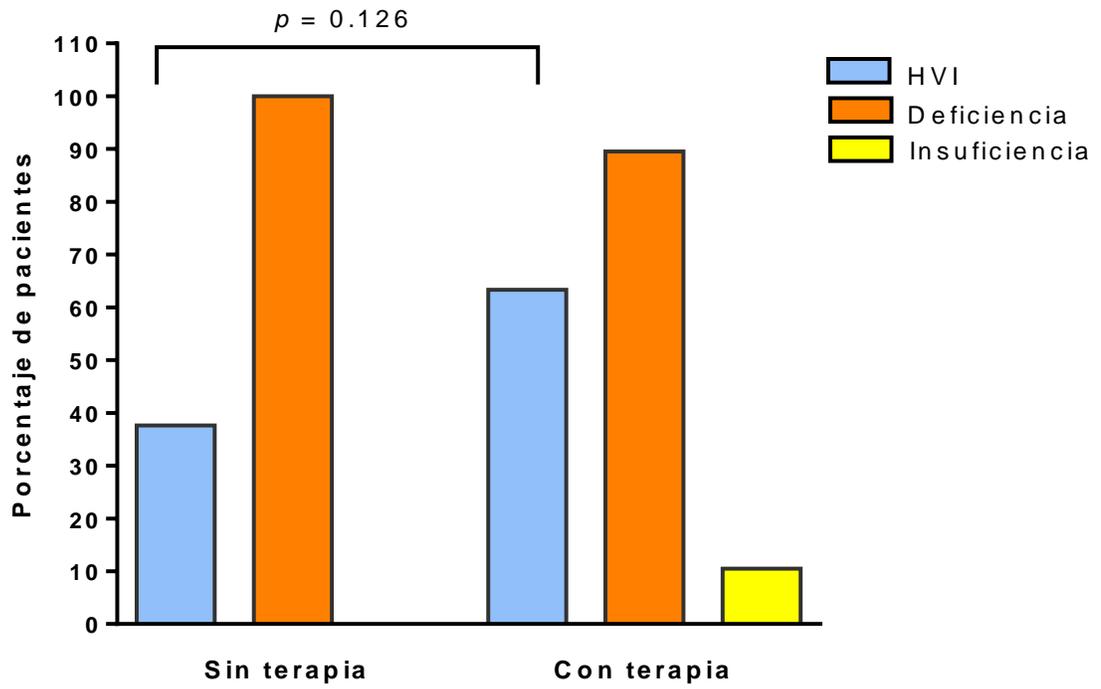
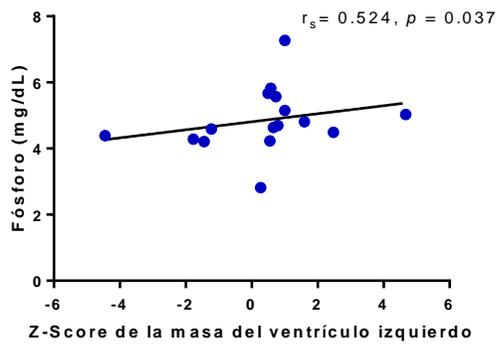
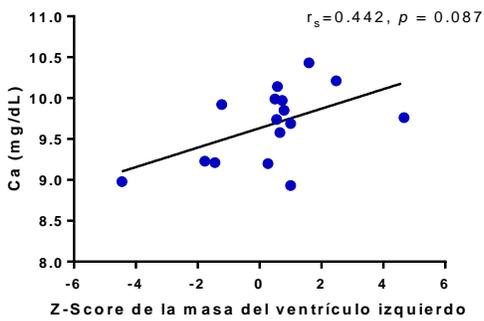
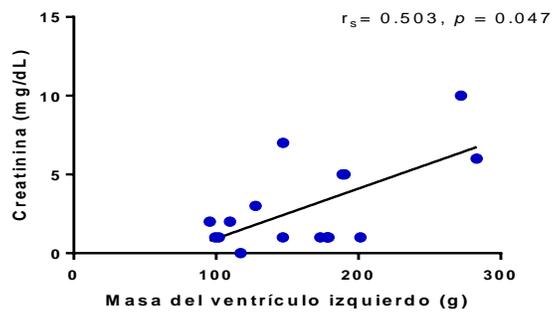
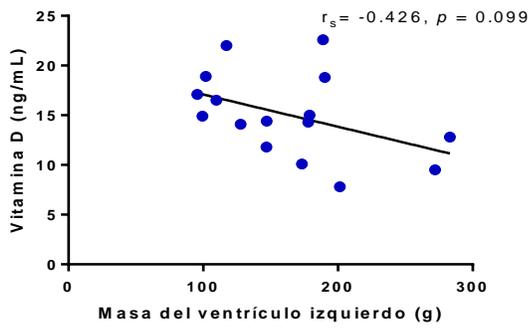
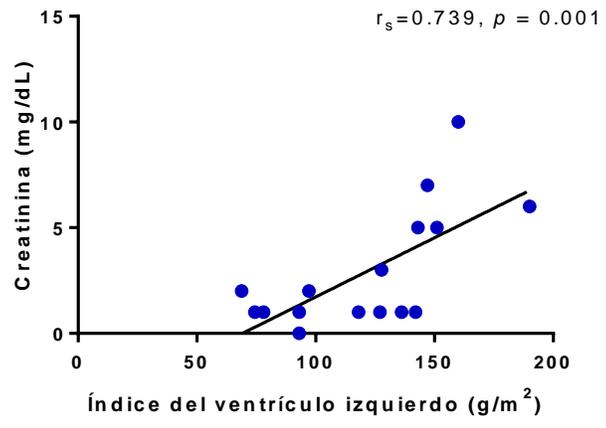
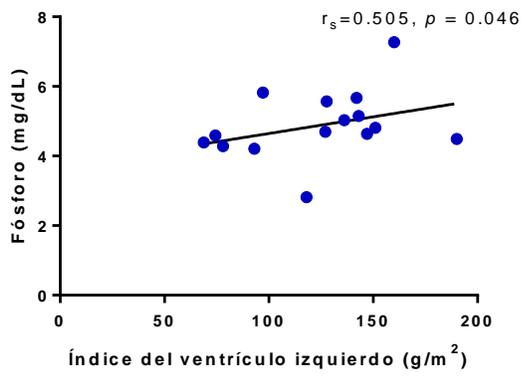


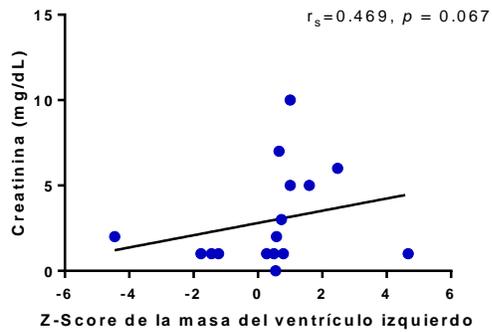
Figura 3. Porcentaje de niños con hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y estado de nutrición de vitamina D con y sin terapia sustitutiva. Insuficiencia (21-29 ng/mL), Deficiencia (<20 ng/mL).

15.5 Correlaciones entre los resultados del ecocardiograma transtorácico y las concentraciones séricas de vitamina D, calcio, fosfato, PTH y creatinina en niños con y sin terapia sustitutiva

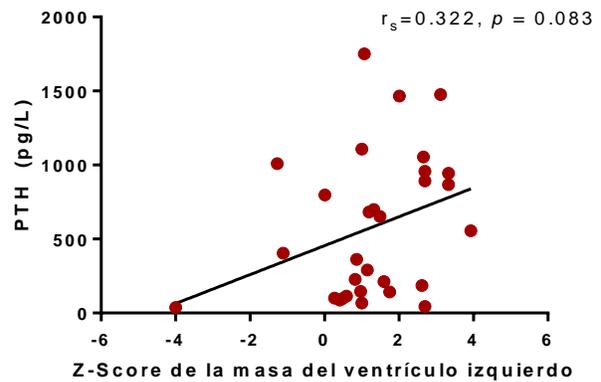
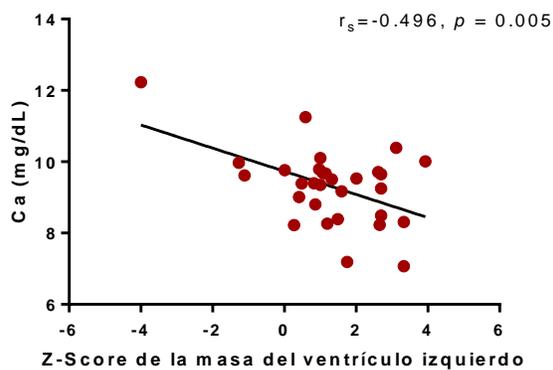
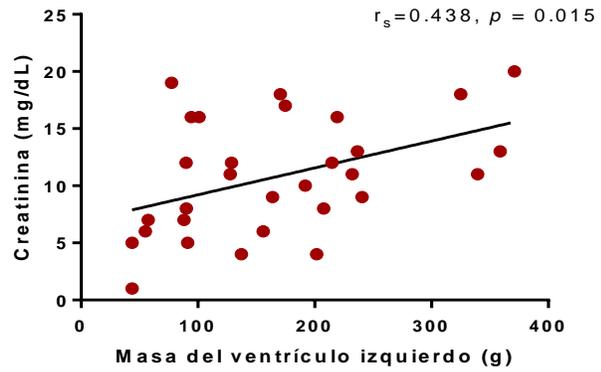
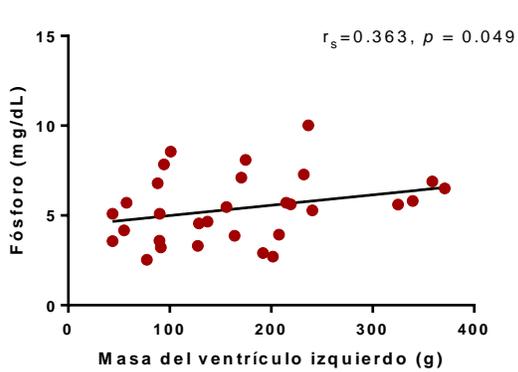
En el grupo de pacientes recibiendo terapia sustitutiva, el z-score de la masa ventricular se correlacionó inversamente con las concentraciones séricas de calcio ($r_s = -0.496$, $p = 0.005$); mientras que las concentraciones séricas de creatinina y fósforo se correlacionaron positivamente con la masa ventricular ($r_s = 0.438$, $p = 0.015$; $r_s = 0.363$, $p = 0.049$). El índice de masa ventricular con la creatinina sérica se mantuvo en tendencia ($r_s = 0.349$, $p = 0.059$).

En contraste, en el grupo de niños sin terapia sustitutiva, se observó una correlación inversa con tendencia a la significancia entre la concentración de vitamina D y la masa del VI ($r_s = -0.496$, $p = 0.099$); mientras que la masa VI se correlacionó positivamente con los niveles de creatinina ($r_s = 0.503$, $p = 0.047$). El índice de la masa VI correlacionó positivamente con niveles de creatinina y fósforo séricos ($r_s = 0.739$, $p = 0.001$; $r_s = 0.505$, $p = 0.046$). El z-score de la masa VI correlacionó positivamente con las concentraciones de fósforo ($r_s = 0.524$, $p = 0.037$) y con tendencia a la significancia con la creatinina y calcio en suero ($r_s = 0.469$, $p = 0.067$; $r_s = 0.442$, $p = 0.087$).





Correlaciones de Spearman entre los resultados del ecocardiograma transtorácico y las concentraciones séricas de vitamina D, calcio, fósforo, PTH y creatinina en niños sin terapia sustitutiva. Figuras 4-8.



Correlaciones entre los resultados del ecocardiograma transtorácico y las concentraciones séricas de fósforo, creatinina, calcio y PTH en niños con terapia sustitutiva. Figuras 9-12.

15.6 Análisis de regresión múltiple por presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo en los niños con enfermedad renal crónica

La Tabla 6 muestra el análisis de regresión logística, OR e intervalos de confianza para desarrollar hipertrofia del ventrículo izquierdo en los niños ERC. El sexo y el diagnóstico de disfunción diastólica se asociaron con un mayor riesgo de hipertrofia (15.86,1.77-142.54) y (15.74,1.94-127.292) respectivamente. La concentración de creatinina alta se asoció con un mayor riesgo de hipertrofia, pero no significativo; mientras él no recibir terapia sustitutiva y concentraciones normales de PTH se asociaron con un efecto protector para el desarrollo de hipertrofia.

Tabla 6. Análisis de regresión múltiple por presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo en los niños con enfermedad renal crónica

Variable	OR (IC 95%)	p
Sexo (niña)	15.86 (1.77 - 142.54)	0.014
Edad	0.788 (0.566 – 1.096)	0.156
PTH (pg/mL) (normal)	0.988 (0.995 – 1.00)	0.047
Disfunción diastólica	15.74 (1.947 – 127.292)	0.010
Sin terapia sustitutiva	0.009 (0 – 0.304)	0.009
Creatinina (mg/dL)	1.255 (0.975 – 1.615)	0.078
Vitamina D (ng/mL)	0.848 (0.666 –1.079)	0.181

OR ajustada e intervalo de confianza del 95% estimados, de acuerdo con el modelo de regresión logística multivariado; prueba de Hosmer y Lemeshow, valor de p = 0.733

16. DISCUSIÓN

Estos resultados confirman un elevado porcentaje de deficiencia e insuficiencia de vitamina D entre los pacientes pediátricos con ERC con y sin terapia sustitutiva. Observamos, que este porcentaje es superior a lo reportado por la ENSANUT 2018 en población pediátrica abierta con 73% en prescolares y 75% en escolares (74).

Entre los hallazgos del estudio, en el grupo de niños sin terapia sustitutiva, se observó una correlación inversa con tendencia a la significancia entre la concentración de vitamina D y la masa del VI ($r_s = -0.496$, $p = 0.099$); mientras que la masa VI se correlacionó positivamente con los niveles de creatinina ($r_s = 0.503$, $p = 0.047$). El índice de la masa VI correlacionó positivamente con niveles de creatinina y fósforo séricos ($r_s = 0.739$, $p = 0.001$; $r_s = 0.505$, $p = 0.046$). El z-score de la masa VI correlacionó positivamente con las concentraciones de fósforo ($r_s = 0.524$, $p = 0.037$) y con tendencia a la significancia con la creatinina y calcio en suero ($r_s = 0.469$, $p = 0.067$; $r_s = 0.442$, $p = 0.087$).

En contraste, observamos que, en el grupo de niños con terapia sustitutiva, se identificó una proporción mayor de pacientes con hipertrigliceridemia, disfunción diastólica y un IA alto, además de un Z-score de la masa ventricular mayor que en el grupo de niños sin terapia. Sin embargo, las concentraciones séricas de vitamina D no se correlacionaron con ninguno de los resultados del ecocardiograma transtorácico. No obstante, en este grupo de pacientes el Z-score de la masa ventricular se correlacionó inversamente con las concentraciones séricas de calcio ($r_s = -0.496$, $p = 0.005$); mientras que las concentraciones séricas de creatinina y fósforo séricos se correlacionaron positivamente con la masa ventricular ($r_s = 0.438$, $p = 0.015$; $r_s = 0.363$, $p = 0.049$). El índice de masa ventricular con la creatinina sérica se mantuvo en tendencia ($r_s = 0.349$, $p = 0.059$).

Diferentes reportes han descrito bajas concentraciones de vitamina D en pacientes con ERC (52). La prevalencia de niveles subóptimos de vitamina D es mayor en pacientes con ERC que en la población general. Hallazgos recientes sugieren que la progresión de la ERC está relacionada con un nivel subóptimo de vitamina D. Un alto porcentaje de pacientes con ERC presentan una deficiencia grave de vitamina D. Estos pacientes también tienen un nivel bajo de 25-hidroxivitamina D 25(OH)D y, en consecuencia, una capacidad reducida para formar 1,25-dihidroxivitamina D activa. Diversos factores subyacen al bajo nivel de 25(OH)D, entre ellos un estilo de vida sedentario, una ingesta reducida de vitamina D debido a las restricciones dietéticas relacionadas con la ERC y una síntesis reducida de vitamina D en la piel debido a la uremia. Todos estos factores pueden influir, especialmente en los pacientes con deterioro progresivo de la ERC, incluidos aquellos pacientes que reciben terapia (52).

Nuestros resultados son consistentes con lo reportado por otros autores. Solarin y cols. (56), por ejemplo, reportan que el 73.9% de la población de estudio presentaba niveles subóptimos de vitamina D (43,5% y 30,4% tenían deficiencia e insuficiencia de vitamina D, respectivamente). La prevalencia de la deficiencia de vitamina D fue significativamente mayor en los niños mayores (≥ 10 años) que en los niños más pequeños ($p < 0.0001$). Menon (64) y Seecherunvong (65) describen también una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D, siendo mayor en los pacientes en estadios tardíos o recibiendo terapia sustitutiva. Esta deficiencia puede atribuirse a la capacidad reducida que tiene el riñón para convertir la 25 (OH) D en la forma activa 1, 25 hidroxivitamina D. Por otra parte, la funcionalidad de la vitamina D implica la regulación del metabolismo de calcio y fósforo, por lo que niveles deficientes de esta vitamina implica un riesgo en el desarrollo de alteraciones como hipocalcemia e hiperfosfatemia, mismas que estuvieron presentes en nuestro estudio en el grupo con terapia sustitutiva. La deficiencia de vitamina D y el hiperparatiroidismo pueden contribuir al retraso del crecimiento en niños con ERC. El mecanismo exacto no está claro, se ha demostrado que la suplementación con

vitamina D es esencial para el crecimiento y la diferenciación del cartílago de la placa de crecimiento. En modelos experimentales, se ha demostrado un crecimiento de recuperación en animales urémicos tratados con vitamina D o metabolitos activos de vitamina D. El tratamiento con 25(OH)D en niños con insuficiencia renal ha demostrado que la mejora el crecimiento lineal. Además de desempeñar un papel importante en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario y la mineralización ósea, con un adecuado monitoreo y regulación en el tratamiento. En este análisis la prevalencia de niños con hiperparatiroidismo secundario fue similar en ambos grupos. La alteración que con mayor frecuencia provoca estos cambios, es la presencia de hipocalcemia durante la ERC. Nosotros observamos que en el grupo de niños recibiendo terapia sustitutiva, la hipocalcemia estuvo presente en el 26.3%, mientras que en grupo de estadios tempranos no se presentó esta alteración. Otras causas que con menor frecuencia pueden producir hipocalcemia crónica con estimulación prolongada de PTH son la deficiencia de vitamina D, la osteomalacia, la ingestión de fosfatos inorgánicos y la hipomagnesemia severa.

Otro factor clave, que puede inducir un bajo nivel de vitamina D durante la evolución de la enfermedad renal, es la disminución de megalina, aumento de los niveles del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y fragmentos de PTH o retención de toxinas urémicas que puede suprimir directamente la actividad y la expresión de la 1α -hidroxilasa (44).

Por otra parte, un deterioro de la función renal se ha asociado a un amplio espectro de ECV, siendo ésta, la principal causa de muerte en los pacientes con ERC. Esta asociación compleja entre la ERC y la ECV se debe probablemente a la agrupación de diversos factores de riesgo cardiovascular, incluidos los denominados factores tradicionales, sin embargo, estos factores por sí mismo no explican el alto riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes (27). Al respecto, la rigidez arterial entre los pacientes con dislipidemia puede provocar hipertensión. La pared arterial contiene fibras de colágeno que proporcionan resistencia a la tracción contra la alta presión de la sangre expulsada por el corazón, así como fibras de elastina que dan

elasticidad a la pared para adaptarse al volumen de sangre (26). El daño a las fibras de colágeno y elastina conduce a la rigidez arterial por lo que la arteria pierde su elasticidad; esto conduce a un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica y poscarga pulsátil (75). Diferentes autores han informado que el estado de la presión arterial es una variable independiente para predecir la prevalencia de enfermedades cardíacas en pacientes pediátricos con ERC. La hipertensión y la anemia se consideran una indicación para la detección anual de enfermedades cardíacas en niños con ERC, ya que son factores de riesgo comunes de enfermedades cardiovasculares en estos niños (76).

En relación con los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, encontramos un porcentaje mayor de niños con hipertrigliceridemia, una concentración de VLDL e IA mayor en el grupo de niños recibiendo terapia sustitutiva. Sin embargo, actualmente factores no tradicionales que son específicos de la ERC, como la hipertensión, alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico, anemia déficit de vitamina D, se identifican como los principales determinantes de la HVI en la ERC. Otros factores, como una activación inadecuada del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el estrés oxidativo, la inflamación y los factores de crecimiento de las células musculares y del colágeno pueden tener un papel relevante (72).

La HVI es la anomalía cardiovascular más frecuente en niños con ERC, con una prevalencia del 17% al 49% (73). En nuestra población, tanto en el grupo de niños con y sin terapia se presentó hipertrofia, aunque el número de niños fue mayor en el grupo de terapia sustitutiva, no hubo diferencia significativa (37.5% vs. 63%, $p=0.126$). Esto es consistente con estudios reportados por Laddha (68), Ulasi (69) donde hay una alta prevalencia de HVI en pacientes con terapia sustitutiva. El análisis por niveles de vitamina D, tampoco mostró diferencias, a pesar de que en el grupo de niños con niveles de vitamina D <20 mg/dL el 57.5% presentó hipertrofia vs. el 33% de los niños con niveles >21 mg/dL (73).

La disfunción diastólica del VI también es muy frecuente entre los pacientes con ERC y se asocia con riesgo de insuficiencia cardíaca y mortalidad; El deterioro de

la función diastólica puede ocurrir muy temprano, incluso en ausencia de HVI. Este es un predictor independiente de disminución de la capacidad aeróbica durante las primeras etapas de ERC. En el estudio de Kim (66) han informado que las alteraciones tempranas en la estructura y función cardiovascular ocurrieron antes de la necesidad de una terapia de reemplazo renal (66), aunque la disfunción diastólica puede existir en la ERC temprana, es bien sabido que la disfunción empeora a medida que avanza la ERC. Con respecto al estudio realizado por Weaver, DJ (62) informan que existe disfunción sistólica subclínica (mecánica anormal de las paredes sistólicas con función de la cámara del VI preservada) en pacientes pediátricos con ERC.

Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad renal estas alteraciones son incapaces de mantener una función cardiovascular a largo plazo, lo que ocasiona modificaciones en el ventrículo izquierdo, depresión cardiorrespiratoria y muerte súbita. La mortalidad cardiovascular asociada a la ERC es más común en niños con disfunción cardíaca diastólica, que se consideró un indicador temprano de muerte, mientras que el aumento de la masa ventricular izquierda (MVI) es un fuerte factor de riesgo independiente para estos pacientes

El estudio presenta algunas limitaciones, entre ellos, el diseño de corte transversal que no permite evaluar causalidad, también la falta de determinaciones bioquímicas específicas de algunos marcadores relacionados con el riesgo cardiovascular como el FGF23, de inflamación como PCR y/o citocinas y la determinación de la 1-25 OHD3. Adicionalmente, los resultados del ecocardiograma transtorácico no fueron entregados en su totalidad, sólo 46/62 fueron evaluados. En estos pacientes no fue considerado el registro de exposición solar, como tampoco la ingesta de vitamina D y calcio. Sin embargo, el trabajo presenta fortalezas como el análisis de la vitamina D, realizado por el método de Cromatografía de Líquidos de Ultra Alta Resolución acoplada a un Espectrómetro de Masas. (UPLC-MS-MS), considerado el estándar de oro y la medición del ecocardiograma transtorácico acoplado a doppler color, pulsado, modo M, ultrasonido Vivid TM E95 General Electric,

transductores S5 y S7. indispensable para el diagnóstico oportuno e identificación de los pacientes en riesgo.

Es necesario realizar futuros estudios de cohorte longitudinal con un tamaño de muestra mayor para confirmar estos hallazgos, así como ensayos clínicos sobre la efectividad y seguridad a largo plazo del tratamiento con vitamina D en la reducción de las enfermedades cardiovasculares en pacientes con ERC.

Así como tomar acciones desde estadios tempranos cuando se hacen presente los mecanismos adaptativos que permiten una “normalización” de calcio y fósforo, a expensas de un ascenso de PTH y disminución de los niveles de vitamina D. Un control adecuado sobre cada uno de los factores implicados en desarrollo de HVI, como hipertensión arterial, del volumen extracelular, anemia y alteraciones del metabolismo óseo-mineral podrían prevenir o retrasar la HVI (76).

17. CONCLUSIONES

- Confirmamos niveles subóptimos de vitamina D entre los niños con ERC sin terapia y recibiendo terapia sustitutiva.
- El déficit de vitamina D, tendió a correlacionarse inversamente con la masa del ventrículo izquierdo sólo en el grupo de pacientes sin terapia sustitutiva.
- La hipertrofia del ventrículo izquierdo se presentó en ambos grupos y la proporción de niños con y sin hipertrofia no fue diferente entre grupos
- La proporción de niños con disfunción diastólica fue significativamente mayor en el grupo de niños con niveles de vitamina D <20 ng/mL

BIBLIOGRAFÍA

1. Eknoyan G, Lameire N. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, Off J Int Soc Nephrol [Internet]. 2013;3(1): 1-136. Available from: <http://www.kidney-international.org>
2. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children [published correction appears in *Pediatr Nephrol*. 2012;27:507]. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:363-373. doi:10.1007/s00467-011-1939-1
3. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1-12. doi:10.1053/ajkd.2003.50007
4. Harambat J, Madden I, Hogan J. Épidémiologie de la maladie rénale chronique chez l'enfant [Epidemiology of pediatric chronic kidney disease]. *Nephrol Ther* 2021; 17:476-484. doi: 10.1016/j.nephro.2021.06.001
5. Sparza-Aguilar M, Ochoa-Esquivel RC, Barajas-González, et al. Mortalidad en México por enfermedad renal crónica en menores de 20 años de edad, 2000-2014. *Rev. Mex Pediatr* 2019; 86:58-64.
6. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia-Yáñez T, et al. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Diálisis Traspl* 2010;31:7-11.
7. Seco de Lucena, Informe anual de trabajo, Fundación Mexicana del Riñón: 2018 Disponible en: <https://fundacionrenal.org/>
8. McDonald SP, Craig JC. Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2654-2662. doi:10.1056/NEJMoa031643
9. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease:

- improving global outcomes 2012 clinical practice guideline 2013; 158:825-30.
10. Medeiros M, Andrade Veneros GD, Toussaint Martínez de Castro G, et al. Prevalencia de enfermedad renal en niños aparentemente sanos con antecedente familiar de terapia de reemplazo renal. *Méd Hosp Infant México* 2015; 72:257-61.
 11. Restrepo V. Morfología y función renal. *Pediatría Integral* 2013; 6:433-440.
 12. NKF KDOQI clinical practice guidelines [Internet]. National Kidney Foundation. 2020, Disponible en: <https://www.kidney.org/professionals/guidelines>
 13. Instituto Nacional de la Diabetes y las Enfermedades Digestivas y Renales (NIDDK) diálisis peritoneal, 2018.
 14. Flynn JT, Warady BA, Peritoneal dialysis in children: challenges for the new millennium. *Adv Ren Replace Ther.* 2000; 7:347-54.
 15. López Cervantes M, Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. *Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México* 2009;2:52.
 16. Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2001;37: S66-70.
 17. Gaita D, Mihaescu A, Schiller, A. Of heart and kidney: a complicated love story. *European journal of preventive cardiology* 2014;21,840–846.
 18. Chavers B, M Li, Collins A J, et.al. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. 2002; 62: 648–653.
 19. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, et.al. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 2002; 141:191-7.
 20. Chavers BM, Molony JT, Solid CA, et al. One-year mortality rates in US children with end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 2015; 41:121–128

21. Weaver DJ, Mitsnefes M et al. cardiovascular disease in Children and Adolescents With Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2018; 38:559-569. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.08.002
22. Modi ZJ, Lu Y, Ji N, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in young adults with end-stage renal disease: an analysis of the US Renal Data System. *JAMA Cardiol* 2019; 4:353–362.
23. Torino C, Dounousi E, Abd ElHafeez and Nejra Probic, Molecular Mechanismss in Chronic kidney Disease 2020; 8:53.
24. Bover J, Cozzolino M. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: new insights into vitamin D receptor activation. *Kidney Int Suppl* 2011; 1:122-9.
25. Wilson AC, Schneider MF, Cox C, et al. Prevalence and correlates of multiple cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6:2759-2765. doi:10.2215/CJN.03010311
26. Khouzam N, Wesseling-Perry K, et al. Pathophysiology, and treatment of cardiovascular disease in pediatric chronic kidney disease. *Pediatric nephrology*. 2019; 34:1–10.
27. Lilien M R, Groothoff, J W, et al. cardiovascular disease in children with CKD or ESRD. *Nature Reviews Nephrology* 2019;5: 229–235. doi:10.1038/nrneph.2009.10
28. Kaur G, Singh J, Kumar J et al. Vitamin D and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2019; 34:2509-2522. doi:10.1007/s00467-018-4088-y
29. Querfeld U. Cardiovascular disease in childhood and adolescence: Lessons from children with chronic kidney disease. *Acta pediatrica* 2020; 1992:110 1125–1131.
30. Azukaitis K, Jankauskiene A, Schaefer F, et al. Pathophysiology and consequences of arterial stiffness in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2020.

31. Lopez R, Morais MB, Oliveira FLC, et al. Evaluation of carotid intima-media thickness and factors associated with cardiovascular disease in children and adolescents with chronic kidney disease. *J Pediatr* 2019; 95:696–704.
32. Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, et al. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16:687–698
33. Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, et al. Associations of left ventricular hypertrophy and geometry with adverse outcomes in patients with CKD and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 11:271-9.
34. 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. doi:10.1681/ASN.2004110932
35. Mitsnefes MM, Laskin BL, Dahhou M, et al. Mortality risk among children initially treated with dialysis for end-stage kidney disease. *JAMA* 2013; 309:1921–1929.
36. Glassock Rj, Pecoits-filho R, Barberato Sh. Left ventricular mass in chronic kidney disease and esrd. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: S79-91
37. Herzog C A, Asinger R W, Berger A K, et al. cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2011; 80, 572–586.
38. Amann K, Breitbach M, Ritz E, et al. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1018-1022.
39. Cerasola G, Nardi E, Palermo A, Mule G, Cottone S. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: A review. *J Nephrol* 2011; 24: 1-10.
40. Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal disease: Beyond preload and afterload. *Kidney Int* 2009; 75: 771-773
41. Camici M, Galetta F, Franzoni F, et al. Vitamin D and heart. *Inter Emerg Med*. 2013; 8:5-9.
42. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E et al. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019; 289: F8–28.

43. Bover J, Egido J, Fernández-Giráldez E, et al. Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. *Nefrología* 2015; 35:28-41. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014. Sep.11796
44. Kim CS, Kim SW. Vitamin D and chronic kidney disease. *Korean J Intern Med*. 2014; 29:416-427. doi:10.3904/kjim.2014.29.4.416
45. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71: 31-8.
46. Norman PE, Powell, JT, La vitamina D y las enfermedades cardiovasculares. *Investigación Circulación* 2014; 114:379–393.
47. Melamed ML, Thadhani RI. Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 358–65.
48. Savastio S, Pozzi E, Tagliaferri F, et al. Vitamina D y riesgo cardiovascular: ¿Qué implicaciones en los niños? *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*. 2020; 21:3536. <https://doi.org/10.3390/ijms2110353>
49. Stach K, Kalsch AI, Nguyen XD, et al. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D 3 attenuates platelet activation and the expression of VCAM-1 and MT1-MMP in human endothelial cells. *Cardiology* 2011; 118:107-15.
50. Groba M, García Quintana A, Galván Ruíz M, et al. Vitamina D e insuficiencia cardíaca. Fisiopatología, prevalencia, y asociación pronóstica. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 2020; 11:74-81.
51. De la Guía-Galipienso, F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, et al. Vitamin D and cardiovascular health. *Clinical Nutrition* 2021; 40: 2946–2957.
52. Shroff R, Wan M, Rees L. Can vitamin D slow down the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012;27: 2167–2173.
53. Ali FN, Arguelles LM, Langman CB, et al. Vitamin D deficiency in children with chronic kidney disease: uncovering an epidemic. *Pediatrics*. 2009; 123:791-796.

54. Delucchi A, Alarcón C, Cano F, et al. Hipovitaminosis D en pacientes pediátricos en terapia de sustitución renal. *Rev Med Chil.* 2011; 139:334-339.
55. Kumar J, McDermott K, Abraham AG, et al. Prevalence and correlates of 25-hydroxyvitamin D deficiency in the chronic kidney disease in Children (CKiD) cohort. *Pediatr Nephrol* 2016; 31:121-129. doi:10.1007/s00467-015-3190-7
56. Solarin AU, Nourse P, Gajjar P, et al. Vitamin D status of children with moderate to severe chronic kidney disease at a Tertiary Pediatric Center in Cape Town. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2019; 30:781-794. doi:10.4103/1319-2442.265453
57. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, et al. Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16:318-323. doi:10.1007/s004670000557
58. Patange AR, Valentini RP, Gothe MP, et al. Vitamin D deficiency is associated with increased left ventricular mass and diastolic dysfunction in children with chronic kidney disease. *Pediatric Cardiology* 2013; 34:536–542.
59. Lopez R, Morais MB, Oliveira F, et al. Evaluation of carotid intima-media thickness and factors associated with cardiovascular disease in children and adolescents with chronic kidney disease. *Jornal Pediatric* 2019; 95:696–704.
60. Matteucci, M. C., Wühl, E., Picca, S., Mastrostefano, A., Rinelli, G., Romano, C., Rizzoni, G., Mehls, O., de Simone, G., Schaefer, F., & ESCAPE Trial Group (2006). Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 17(1), 218–226. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005030276>
61. Lindblad, Y. T., Axelsson, J., Balzano, R., Vavilis, G., Chromek, M., Celsi, G., & Bárány, P. (2013). Left ventricular diastolic dysfunction by tissue Doppler echocardiography in pediatric chronic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 28(10), 2003–2013. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2504-x>

62. Weaver DJ, Jr, Kimball T, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Kartal J, et al. Disfunción sistólica subclínica en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica. *J Pediatr*. 2008; 153 : 565–569. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.04.026.
63. Matteucci, M. C., Chinali, M., Rinelli, G., Wühl, E., Zurowska, A., Charbit, M., Pongiglione, G., Schaefer, F., & ESCAPE Trial Group (2013). Change in cardiac geometry and function in CKD children during strict BP control: a randomized study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 8(2), 203–210. <https://doi.org/10.2215/CJN.08420811>
64. Menon, S., Valentini, R. P., Hidalgo, G., Peschansky, L., & Mattoo, T. K. (2008). Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in children with chronic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 23(10), 1831–1836. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0842-x>
65. Seeherunvong, W., Abitbol, C. L., Chandar, J., Zilleruelo, G., & Freundlich, M. (2009). Vitamin D insufficiency and deficiency in children with early chronic kidney disease. *The Journal of pediatrics*, 154(6), 906–11.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.12.006>
66. Kim, JY, Lee, Y., Kang, HG et al. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en niños coreanos con enfermedad renal crónica: datos del estudio KNOW-Ped CKD. *BMC Nefrol* 21 , 533 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02152-6>
67. Pandit A, Mookadam F, Boddu S, Aryal Pandit A, Tandar A, Chaliki H, et al. Niveles de vitamina D y función diastólica del ventrículo izquierdo. *Corazón abierto*. 2014; 1 :e000011.
68. Laddha M, Sachdeva V, Diggikar PM, Satpathy PK, Kakrani AL. Evaluación ecocardiográfica de la disfunción cardíaca en pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. *J Assoc Médicos India*. 2014; 62 : 28–32.
69. Ulasi II, Arodiwe EB, Ijoma CK. Hipertrofia ventricular izquierda en pacientes negros africanos con insuficiencia renal crónica en la primera evaluación. *Etnia Dis*. 2006; 16 : 859–64.

70. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) *Am J Kidney Dis.* 2008;52:519–30.
71. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008;359:584–92.
72. Cerasola, G., Nardi, E., Palermo, A., Mulè, G., & Cottone, S. (2011). Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *Journal of nephrology*, 24(1), 1–10. <https://doi.org/10.5301/jn.2010.2030>
73. Sinha MD, Tibby SM, Rasmussen P, Rawlins D, Turner C, Dalton RN, Reid CJ, Rigden SP, Booth CJ, Simpson JM: Blood pressure control and left ventricular mass in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 543–551, 2011-3.
74. Centro de Investigación en Evaluación y Encuestas, Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Presentación de resultados. Cuernavaca: INSP, 2018
75. Amilia Aminuddin, The Association between Inflammation and Pulse Wave Velocity in Dyslipidemia: An Evidence-Based Review. *Mediators of Inflammation*. Volume 2020, Article ID 4732987, 11 pages, <https://doi.org/10.1155/2020/4732987>.
76. El-Gamasy, M. A., El-Shehaby, W. A., & Mabrouk, M. M. (2019). Early predictors of cardiac dysfunction in Egyptian children with chronic kidney disease. *Annals of pediatric cardiology*, 12(1), 10–17. https://doi.org/10.4103/apc.APC_12_18

ANEXOS

Anexo 1. Registro de protocolo

8/9/22, 12:12

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3603**.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 042**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121**

FECHA **Jueves, 08 de septiembre de 2022**

Dra. María de Lourdes Barbosa Cortés

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Déficit de vitamina D y enfermedad cardiovascular en niños con enfermedad renal crónica** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3603-039

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dra. Rocío Cárdenas Navarrete

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Anexo 2. Carta de consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Coordinación de Investigación en Salud UMAE
Hospital de Pediatría CMN S XXI

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PADRES
O REPRESENTANTES LEGALES DE NIÑOS QUE
VAN A PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN:**

“Déficit de vitamina D y enfermedad cardiovascular en niños con enfermedad renal crónica”

Carta de consentimiento informado para padres o representantes legales de los niños con enfermedad renal

Lugar y Fecha _____

No. de registro _____

Estimado(a) padre, madre o tutor, se está invitando a su hijo(a) a participar en un proyecto de investigación que se lleva a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición y en los Servicios de Nefrología y Cardiología de la UMAE, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Se hace esta invitación, debido a que la enfermedad que tiene su hijo (a) llamada Enfermedad Renal Crónica y su tratamiento, pueden hacer que un nutrimento llamado vitamina D este alterado, por lo que pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto. La vitamina D la encontramos en diferentes alimentos como el huevo, la leche, el pescado y también la produce nuestro cuerpo cuando salimos a tomar el sol. La vitamina D nos ayuda a tener huesos fuertes y sanos, además de prevenir otras enfermedades, como las del corazón. El objetivo del estudio es medir la cantidad de vitamina D que tiene en su cuerpo y saber si esta afecta a la salud del corazón de su hijo (a).

La participación en este estudio es voluntaria, por lo que pedimos lea cuidadosamente la información que le proporcionamos y haga las preguntas que desee antes de decidir si deja o no deja participar a su hijo(a).

Si usted acepta que participe su hijo(a) ocurrirá lo siguiente:

- Se le pedirá responder una serie de preguntas relacionadas con la enfermedad de su hijo (a), como la edad, tratamiento, tiempo de estar enfermo y de su consumo de alimentos de 3 días diferentes. Estas, serán aplicadas en un ambiente confortable. Si, durante la entrevista, alguna de estas preguntas le hiciera sentir incómodo a usted o a su hijo(a), tienen todo el derecho de no responder

- Para medir la cantidad de vitamina D, se les pedirá que acudan a la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, con su hijo(a) en ayuno para la toma de una muestra de sangre, aproximadamente de 7ml (una cucharadita). En esa misma cita en su presencia se realizarán las mediciones de peso, talla y las preguntas sobre consumo de alimentos de su hijo(a),
- Para el estudio que mide como está funcionando el corazón de su hijo (a) será necesario acudir al Servicio de Cardiología ubicado en la planta baja de este Hospital, donde le solicitarán que acuda con ropa cómoda y abrigadora que pueda desabrocharse por delante (cierres o botones). Donde se colocarán unas pegatinas (electrodos) y con el pequeño acostado se procederá a colocar gel para obtención de imágenes de ultrasonido, como si fueran fotografías, logrando así verificar movimiento y función de su corazón. Una vez obtenidas las imágenes y mediciones necesarias en el equipo, podrá retirarse y dar por finalizado el estudio

Posibles riesgos:

La toma de muestra de sangre implica un riesgo mínimo, en algunas ocasiones el procedimiento puede causarle un poco de dolor o una discreta molestia, es posible que se pueda formar un moretón. Esta investigación implica un riesgo mínimo de acuerdo con la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la salud en seres humanos. La medición del funcionamiento de su corazón no representa riesgo alguno ya que se realiza con el paciente despierto y únicamente variando la posición de su hijo en caso de ser necesario.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio

De confirmarse que su hijo(a) presenta un nivel bajo de vitamina D se referirá al Servicio de Nutrición y Dietología, con el que cuenta el Hospital de Pediatría para su seguimiento. Si este fuera el caso, recibirá asesoramiento y recomendaciones sobre cómo mejorar su alimentación y la posibilidad de suplementación con vitamina D, con la previa autorización de su médico tratante. El resultado del estudio del corazón se le entregará con la explicación realizada por personal capacitado.

Privacidad y confidencialidad

La información que nos proporciona de su hijo(a) que pudiera ser utilizada para identificarlo (a) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de su prueba en sangre de vitamina D, y estudio del corazón para garantizar su privacidad. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o difundidos en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Sólo proporcionaremos la información de su hijo o hija si fuera necesario para proteger sus derechos, su bienestar o si lo requiere la ley. En relación con la aplicación de cuestionarios se protegerá su confidencialidad, para ello se les asignará un número de folio individual, con el que se identificará en la base de datos diseñada para el estudio. Los pacientes tendrán el derecho a estar informados de las determinaciones de laboratorio (niveles séricos de vitamina D) y de los cuestionarios de alimentos y resultados de la evaluación del funcionamiento del corazón. La información será resguardada en la computadora personal por el investigador principal (María de Lourdes Barbosa Cortés) durante un periodo de 5 años. Si usted decide que su hijo(a) no participe en el estudio, seguirá recibiendo la atención brindada por

el IMSS y se le ofrecerán los procedimientos y tratamientos habituales. De la misma forma, su hijo(a) podrá abandonar el estudio en el momento que así lo decida, sin que eso afecte el seguimiento o la atención que se le proporciona en el IMSS. Por la participación de su hijo(a) en el estudio usted no tendrá que hacer ningún gasto y tampoco recibirá ningún pago.

Personal de contacto para dudas o aclaraciones sobre el estudio

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con la investigadora responsable la Dra. María de Lourdes Barbosa Cortés al teléfono 56276900 ext. 22484, 22483 de lunes a viernes de las 9:00 a las 15:00 horas, en la Unidad de Investigación Médica del Centro Médico Nacional SXXI.

Personal de contacto sobre los derechos de su hijo como participante de un estudio de investigación

Si usted tiene dudas o preguntas sobre los derechos de su hijo al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables del Comité de Ética e Investigación de la UMAE Hospital de Pediatría CMN S XXI del IMSS, a los teléfonos (55) 56 27 69 00 extensión 21230, de 9:00 a 16:00 horas, o si así lo prefiere al correo electrónico: eticainvest.hpcmnsxxi@gmail.com

Declaración de consentimiento informado.

Declaro que se me ha informado ampliamente con claridad y he leído (o alguien me ha leído) en que consiste el estudio, además de los posibles riesgos e inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación de mi hijo(a) en el estudio antes mencionado. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis dudas han sido aclaradas; Al firmar este formato estoy de acuerdo en que participe mi hijo(a) en la investigación que aquí se describe.

Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra solo para este estudio.

Nombre y firma de la madre, tutor o
representante legal

Nombre y firma del padre, tutor o
representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1 Nombre y firma

Dirección

Testigo 2 Nombre y firma

Dirección

Anexo 3. Carta de asentimiento informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN,
INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN
EN SALUD**

**Carta de asentimiento en menores de edad (8 a 17 años)
Niños con enfermedad renal**

Nombre del estudio: “Déficit de vitamina D y enfermedad cardiovascular en niños con enfermedad renal crónica”

Número de registro institucional _____

Hola, mi nombre es _____ y trabajo en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Te estamos invitando a participar en este estudio, debido a que la enfermedad que tienes como su tratamiento pueden hacer que un nutrimento llamado vitamina D y que encontramos en diferentes alimentos como el huevo, la leche, el pescado y que también la produce nuestro cuerpo cuando salimos a tomar el sol, puede estar disminuida. La vitamina D nos ayuda a tener huesos fuertes y sanos, además de prevenir otras enfermedades, como las del corazón. El objetivo del estudio es medir la cantidad de vitamina D que tienes en tu cuerpo y saber si esta afecta a la salud de tu corazón.

Tu participación consistirá en asistir a la Unidad de Investigación Médica en Nutrición en una sola ocasión. Es importante que sepas que será necesario pesarte y saber cuánto mides, también tendrás que contestar unas preguntas de los alimentos que comes y tomarte una muestra de sangre, en cantidad similar a una cucharadita sopera, para lo que te pediremos no tomes alimentos en la mañana que acudas a tu cita. Para ver cómo funciona tu corazón tendrás que acudir al Servicio de Cardiología de este Hospital donde te pedirán que descubras tu pecho (siempre acompañado de tu familiar), se te aplicará unas pegatinas (electrodos) y un poco de gel para facilitar la obtención de imágenes desde tu pecho, como fotografías. Quizá te pidan que te acomodes sobre tu lado izquierdo para observarlo mejor. Y una vez terminado retirarán el exceso de gel con una gasa. Al terminar tu estudio se dará tu resultado a tu familiar y podrás retirarte para continuar con tu manejo.

Tu participación en el estudio es voluntaria, es decir, que aun cuando tu papá o mamá hayan dicho que puedes participar, si tú no quieres hacerlo puedes decir que no. Es tu decisión si participas o no. También es importante que sepas que, si en algún momento ya no quieres continuar, no habrá ningún problema, o si no quieres responder a alguna pregunta, tampoco habrá problema.

Esta información será secreta. Esto quiere decir que no diremos a nadie tus respuestas o resultados sin que tú lo autorices, solo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de este estudio.

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una **(x)** en el cuadrado de abajo que dice “Sí quiero participar” y escribe tu nombre. Si **no** quieres participar, déjalo en blanco.

Sí quiero participar

Nombre: _____

Nombre y firma de la persona que obtiene el asentimiento

_____ **Clave: 2810-009-014**

ACTIVIDAD	2021						2022						2022						2023						
	Semestre 2						Semestre 1						Semestre 2						Semestre 1						
	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	
Revisión del estado de arte y desarrollo de la propuesta																									
Envío de la propuesta de investigación para su evaluación, aprobación y registro ante el comité de Ética y Científico del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI																									
Estudio piloto para establecer la logística y captación de los pacientes																									
Captación de los pacientes en el Servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Registro de las mediciones antropométricas, clínicas, bioquímicas y ecocardiográficas Elaboración de base de datos																									
Se continuará con la captación de pacientes Registro de las mediciones antropométricas, clínicas y bioquímicas y ecocardiográficas Determinación de vitamina D Actualización de base de datos																									
Análisis preliminar de los resultados y difusión de resultados																									
Análisis final Presentación de tesis Redacción de artículo																									

Anexo 5. Hoja de recolección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN EN GRUPO CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Coordinación de Investigación en Salud
Unidad de Investigación Médica en Nutrición UMAE, Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional Siglo XXI

“Déficit de vitamina D y enfermedad cardiovascular en niños con enfermedad renal crónica”

Fecha: _____

No. de Folio: _____

Fecha de nacimiento: _____

Edad: _____ Genero: M F

Residencia: _____

Fecha de diagnóstico de enfermedad: _____

Tipo de terapia sustitutiva:

- Estadio 2,3 y prediálisis
- Diálisis peritoneal
- Hemodiálisis

Tiempo de tratamiento con terapia sustitutiva: _____

Tiempo de evolución de la enfermedad: _____

Frecuencia con la que acude al hospital: _____

Fecha: _____

No. de Folio: _____

Indicadores antropométricos	
Peso (kg)	
Estatura (m)	
IMC (percentil)	
Masa muscular (kg)	
Masa grasa corporal (kg)	
Masa grasa (%)	

Indicadores bioquímicos	
Glucosa (mg/dl)	
Perfil de lípidos (mg/dl) Colesterol total Triglicéridos Colesterol LDL Colesterol HDL Índice Aterogénico	
Vitamina D 25(OH)D3 (ng/ dL)	
PTH (mg/ dL)	
Fósforo (mg/ dL)	
Calcio (mg/ dL)	

No. de Folio: _____

Datos ecocardiográficos				
	1	2	3	Promedio
Presión arterial diastólica (mmHg)				
Presión arterial sistólica (mmHg)				
Uso de antihipertensivos (Tipo, tiempo)				
Hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI)				
Disfunción diastólica				
Índice de masa del ventrículo izquierdo				

