



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DE SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI

**MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN DIFERENTES
ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN NIÑOS**

TESIS

que para optar por el grado de Médico Especialista en
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Ana Alejandra ECHEVERRÍA SOLÍS
Médico Pediatra

TUTORES

Dr. Juan Manuel GALLARDO MONTOYA
Dra. María Alejandra AGUILAR KITSU

Asesor metodológico

Dr. Miguel Ángel VILLASÍS KEEVER

Ciudad de México, Agosto de 2018



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.

MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN DIFERENTES ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN NIÑOS

Dr. José Antonio Sánchez Gutiérrez
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

Dra. Alejandra AGUILAR KITSU
Profesor Titular del Curso de Especialización en Nefrología Pediátrica
Médico Pediatra Nefrólogo, Jefe del Servicio de Nefrología (IMSS: 8144818)
UMAE Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional "Siglo XXI"
Tel. +(55) 56 27 69 00 ext. 22510
correo-e: aleagkit@prodigy.net.mx

Dr. Juan Manuel GALLARDO MONTOYA
Investigador Asociado "B". Unidad de Investigación Médica en Enfermedades
Nefrológicas (IMSS: 10229264)
UMAE Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional "Siglo XXI"
Tel. +(55) 56 27 69 00 ext. 21371
Correo-e: jmgallardom@gmail.com

Dr. Miguel Ángel VILLASÍS KEEVER
Investigador. Unidad Médica en Investigación de Epidemiología Clínica (IMSS:
8768077)
UMAE Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional "Siglo XXI"
Tel. +(55) 56 27 69 00
Correo-e: miguel.villasis@imss.gob.mx



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



27 de marzo del 2017

Ref. 09-B5-61-2800/201700/ 0959

Dr. Aguilar Kitsu María Alejandra
DIVISION DE CARDIO NEUMOLOGIA Y URO NEFR
D.F. Sur

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN DIFERENTES ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN NIÑOS**, fue sometido a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2017-785-027.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comisión en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,


Dr. Fabio Salazar Gómez
Presidente
Comisión Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:


SNN/ jah. F-CNIC-2016-197

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Esta tesis se realizó en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” bajo la dirección del Dr. Juan Manuel Gallardo Montoya

Los recursos para el desarrollo de esta tesis provinieron del Fondo de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social y del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

La dirección médica estuvo a cargo de la Dra. Alejandra Aguilar Kitsu en el Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”

La asesoría metodológica estuvo a cargo del Dr. Miguel Ángel Villasís Keever del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”

Datos de la tesis

Datos del Alumno	Datos del alumno
Apellido Paterno Apellido materno Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera No. de cuenta	ECHEVERRÍA SOLÍS Ana Alejandra 3311501787 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Médico Cirujano – Especialista en Pediatría – Especialidad en Nefrología Pediátrica 515231935
Datos del asesor	Datos del asesor
Apellido paterno Apellido materno Nombre Apellido paterno Apellido materno Nombre	GALLARDO MONTOYA Juan Manuel AGUILAR KITSU María Alejandra
Datos de la tesis	Datos de la tesis
Título No. de páginas Año No. de Registro	MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN DIFERENTES ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN NIÑOS 72 2018 F-CNIC-2016-197

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que han contribuido al proceso y conclusión de este trabajo. En primer lugar quiero agradecer al Dr. Juan Manuel Gallardo Montoya, director de ésta Tesis, por haberme invitado e incluido en su línea de investigación sobre el estrés oxidativo y la enfermedad renal crónica, gracias por su enseñanza, paciencia y motivación en los momentos difíciles, por las horas dedicadas y las correcciones requeridas. También quisiera agradecer a la Dra. María Alejandra Aguilar Kitsu, maestra, nefróloga y co-directora de ésta Tesis, la cual admiro y respeto, y estoy muy agradecida por su enseñanza en el área de Nefrología Pediátrica, así como el ámbito personal, gracias por confiar en mí y ayudarme a concluir este trabajo. Al Dr. Miguel Ángel Villasís Keever, asesor metodológico, con el cual estoy muy agradecida por ayudarme en cada momento durante la residencia, mi más sincero respeto por siempre estar dispuesto a ayudarnos en el ámbito laboral y personal. La QFB. Patricia Valdez Caballero, infinitamente agradecida, ya que sin su ayuda, paciencia, enseñanza, amabilidad y disposición, no hubiera podido realizar las determinaciones de los marcadores.

Agradezco a todas las personas que de un modo u otro colaboraron en la realización de este trabajo (Profesores de Nefrología Pediátrica, Enfermeras de diálisis y hemodiálisis, Químicos de laboratorio del Hospital UMAE Pediatría, así como colaboradores del área de Investigación de enfermedades nefrológicas).

DEDICATORIA

Dedico este proyecto a:

Mi familia, por su apoyo incondicional en cada etapa de mi vida, por su amor y su ejemplo, por su presencia a pesar de la distancia, ya que sin ellos sería más difícil.

Rodrigo, por su amor, cariño, motivación, apoyo, confianza, en cada momento de mi vida.

Mis amigos, cerca o lejos, siempre han estado presentes, con palabras de aliento, apoyo y alegría.

Mis profesores, por el esfuerzo constante de hacernos mejores profesionistas y seres humanos.

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

AGEs: Productos tardíos de la glucosilación
AOPP: Producto tardío de la oxidación de proteínas
AU: Ácido úrico
CMN: Centro Médico Nacional
DC: Dienos conjugados
DPA: Diálisis peritoneal automatizada
DTNB: 5,5' ditiobis-(2-ácido nitrobenzoico)
ERC: Enfermedad Renal Crónica
ERO: Especies Reactivas de Oxígeno
EO: Estrés Oxidativo
EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético
GSH: Glutación Total
GSH-Px: Glutación peroxidasa
ISAT: índice de saturación de transferrina
Hb: Hemoglobina
H₃PO₄: Ácido tetraoxofosfórico de hidrógeno
HCl: Cloruro de hidrógeno
HD: Hemodiálisis
HDL: Lipoproteínas de alta densidad
HIF-1 alfa: Factor inducido por hipoxia 1a
HNE: 4-hidroxinonenal
LDL: Lipoproteínas de baja densidad
MDA: Malondialdehído
NaCl: Cloruro de sodio
NaOH: Hidróxido de sodio
Na₂HPO₄: Fosfato de sodio dibásico
NO_x: Producto de Óxido Nítrico
NO₂⁻: Cantidad total de nitritos
OSI: Índice de estrés oxidativo
PBS: amortiguador de fosfatos salino
PTH: parathormona
SOD: Superóxido Dismutasa
TAC: Capacidad Total Antioxidante
TAS: Presión arterial sistólica
t-BOOH: terbutilidroperóxido
TCA: Ácido Tricarboxílico
TRA: Ácido Tiobarbitúrico
TRIS: Hidroximetil aminometano
TPX: Peróxidos totales
UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad
VEGF: Factor de Crecimiento del endotelio vascular
VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad.

UNIDADES:

g/L: gramos/Litro

g/dL: gramos/decilitro

mg/dL: miligramos/decilitro.

μ L: Microlitro

μ mol/L: Micromol/Litro

ml: mililitro

mmol: milimoles

min: minutos

nm: nanómetro

pg/ml: picogramos/mililitro

UAF: Unidades arbitrarias de fluorescencia

CONTENIDO

	Página
Portada	1
Firmas de los revisores	2
Carta de autorización del proyecto	3
Lugar de realización de la tesis	4
Datos de la tesis	5
Agradecimientos	6
Dedicatoria	7
Abreviaturas	8
Contenido	10
Resumen	13
Introducción	15
Planteamiento	21
Justificación	22
Hipótesis	23
Objetivos	24
Pacientes, materiales y métodos, diseño del estudio	24
Descripción del proyecto	30

Obtención y manejo de las muestras	31
Procedimiento bioquímicos	32
Análisis estadístico	35
Consideraciones éticas	36
Consideraciones de bioseguridad	38
Recursos humanos, materiales	39
Recursos financieros	40
Cronograma de actividades	41
Resultados	42
Marcadores antioxidantes (Gráficas 1, 2 y 3)	51
Marcadores de oxidación (Gráficas 4, 5, 6, 7 y 8)	52
Discusión	53
Conclusión	56
Bibliografía	57
Anexos	60
Anexo 1. Consentimiento informado	61
Anexo 2. Carta de asentimiento.	63
Anexo 3. Carta de bioseguridad.	66
Anexo 4. Formato de recolección de datos	67

Anexo 5. Percentiles de IMC en niños	71
Anexo 6. Valores de presión arterial en niños	73
Anexo 7. Valores de lípidos en niños	74

RESUMEN

INTRODUCCIÓN - La enfermedad renal crónica es el daño renal mayor a tres meses de duración definido por alteraciones estructurales o funcionales determinadas por biopsia renal, técnicas de imagen o alteraciones en analítica de sangre u orina, con/sin disminución del filtrado glomerular.

En condiciones metabólicas normales, debe existir un balance entre los eventos oxidantes, en donde hay producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y sistemas de defensa antioxidante y de reparación del daño oxidativo, esto mediante la homeostasis celular y regulación del estado redox. Cuando se pierde este balance ya sea por pérdida y/o disminución del sistema protector o por un aumento en la producción de las ERO o ambos eventos simultáneamente se dice que existe un estado de estrés oxidativo.

El estrés oxidativo masivo podría aumentar tanto la peroxidación lipídica como el nivel de oxidación de proteínas, estas alteraciones son factores de riesgo para desarrollar complicaciones a largo plazo provocando lesión renal crónica. (14)

Las consecuencias del incremento del estrés oxidativo en pacientes con enfermedad renal crónica contribuyen a la morbimortalidad, así como también a la disfunción endotelial, aterosclerosis y complicaciones cardiovasculares. (17)

OBJETIVO -- Comparar los marcadores de estrés oxidativo en niños en los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica. A través de la determinación de las concentraciones de sustancias antioxidantes en suero (Vitamina C, SOD, y glutatión total) y sustancias oxidantes en suero (NOx, MDA, DC, AGEs y AOPPs).

MATERIAL Y MÉTODOS – Estudio Observacional, transversal, analítico y prospectivo. En niños mayores de 5 años de edad con enfermedad renal crónica atendidos en el servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se clasificaron en 6 grupos, de acuerdo al estadio de la ERC, utilizando la fórmula de schwartz update, con mínimo de 10 pacientes por grupo. Se realizó un análisis exploratorio de la distribución de las variables las cuales eran no paramétricas, se buscó que transformación presentaba el mejor ajuste a una distribución normal encontrando que la transformación logarítmica era la que tenía mayor ajuste por lo tanto las variables están expresadas en logaritmo. Una vez normalizada la distribución se realizó un análisis de anova, para buscar diferencias significativas, posteriormente se realizó un análisis post hoc, para detectar la diferencia específica entre grupos. Todos los cálculos estadísticos se hicieron utilizando el programa de cómputo STATA.

RESULTADOS - Se estudiaron 97 pacientes quienes se integraron en uno de los 6 grupos que a continuación se describen: G1 = Niños con Dx de ERC en estadio 1 (n. 35); G2 = Niños con Dx de ERC en estadio 2 (n.13); G3 = Niños con Dx de ERC en estadio 3 (n. 14); G4 = Niños con Dx de ERC en estadio 4

(n.13); G5 = Niños con Dx de ERC en estadio 5 con tratamiento en Hemodiálisis (n.12); y G6 = Niños con Dx de ERC en estadio 5 en tratamiento en diálisis peritoneal (n.10).

El antioxidante Tiol, se incrementa conforme progresa la enfermedad renal crónica, siendo el pico máximo en estadio 4 o prediálisis. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en Vitamina C y SOD. En cuanto a los marcadores de oxidación, el grupo de AOPPs y AGES se observó un incremento progresivo del estadio 3 al 5, y mayor en hemodiálisis en comparación con diálisis peritoneal. Los dienos presentaron comportamiento similar, en esta ocasión se observaron niveles mayores en pacientes con DP vs. HD. En cuanto al NOx no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

CONCLUSIONES -- A medida que la ERC evoluciona a estadios terminales, se observó un incremento de las sustancias antioxidantes y marcadores de oxidación, siendo mayor en estadios predialíticos, a excepción de AGES, donde incrementa progresivamente alcanzando el mayor valor en estadio 5. Los AOPP`s y AGES presentaron niveles significativos en el grupo de Hemodiálisis, a diferencia de los dienos donde se observó niveles más elevados en diálisis peritoneal.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica, estrés oxidativo, antioxidantes, radicales libres, niños.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica es el daño renal mayor de 3 meses de duración definido por alteraciones estructurales o funcionales determinadas por biopsia renal, técnicas de imagen o alteraciones en analítica de sangre u orina, con/sin disminución del filtrado glomerular. (1,2).

En el año 2006/07, la National Kidney Foundation, en las guías K/DOQI, define enfermedad renal crónica como función renal expresada por una TFG menor de 60 mL/min/1.73 m² SC o como daño renal durante más de tres meses, manifestada en forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia renal o en forma indirecta por marcadores de daño renal como albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones hidroelectrolíticas o de otro tipo secundarias a patología tubular o a través de técnicas de imagen. (1,2)

El deterioro permanente y casi siempre progresivo de la función renal marca la presencia de un fallo renal crónico y determina un cuadro clínico característico que lleva a una incapacidad renal para realizar las funciones de depuración y excreción de residuos nitrogenados tóxicos, la regulación de equilibrio hidroelectrolítico y la regulación ácido-básica.

Las pérdidas progresivas de la función renal marcan diferentes etapas con características que guardan relación con la proporción de la función residual.

Estadios de la enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica es progresiva y sigue un patrón constante que depende de su etiología y del propio paciente:

Estadio 1: pacientes con alteraciones estructurales o funcionales determinadas por biopsia renal, técnicas de imagen o alteraciones en analítica de sangre u orina, SIN disminución del filtrado glomerular. Filtrado glomerular arriba de 90 mL/min/1.73.

Estadio 2: se establece por el daño renal asociado con la ligera disminución de la tasa de filtración glomerular entre 89 y 60 mL/min/1.73 m². Por lo general, el paciente no tiene síntomas y el diagnóstico se establece de manera incidental.

Estadio 3: A partir de este estadio se considera insuficiencia renal crónica, es la disminución moderada de la TFG entre 30 y 59 mL/min/1.73 m². Se divide en dos etapas.

La etapa temprana 3a es la de pacientes con TFG entre 59 y 45 mL/min/1.73 m²,

La etapa tardía 3b con TFG entre 44 y 30 mL/min/1.73m². Cuando la función renal disminuye, en el torrente sanguíneo se acumulan sustancias tóxicas que ocasionan uremia. Lo común es que los pacientes tengan síntomas y

complicaciones típicas originadas por la hipertensión, anemia y alteraciones del metabolismo óseo.

Estadio 4 se refiere al daño renal avanzado con disminución grave de la TFG entre 15 y 30 mL/min/1.73m². En este estadio se considera prediálisis. Pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Estadio 5 o insuficiencia renal crónica terminal, la TFG cae por debajo de 15 mL/min/1.73 m². En este estadio se requiere tratamiento sustitutivo (diálisis, hemodiálisis o trasplante renal). (1,2)

El deterioro de la función renal depende de la patología primaria, tiempo de evolución de la enfermedad y la edad del paciente. Otros factores que se asocian a la falla renal crónica son la obstrucción y la infección de la vía urinaria.

Factores de progresión de origen renal como la proteinuria, nefrotóxicos; y factores no renales como peso bajo al nacimiento, hipertensión arterial, ingesta proteica, hiperlipidemia, diabetes, obesidad, polimorfismos genéticos, anemia, tabaquismo, hacinamiento y la raza, así como la pubertad aumenta el riesgo secundario al descontrol hormonal. Estos factores hacen que la enfermedad se acelere a fase terminal en forma precoz. (3,4,5,6,7,8), recientemente se han realizado investigaciones acerca del estrés oxidativo y su participación en la progresión de la enfermedad renal crónica.

Progresión al daño renal.

La naturaleza multifactorial de la progresión del fallo renal nos ha llevado en los últimos años a la identificación y conocimiento de los mecanismos funcionales y moleculares implicados en la progresión del daño renal.

Dentro de los factores de riesgo en cada una de sus fases se dividen en aquellos que aumentan la susceptibilidad a desarrollar enfermedad renal crónica (ERC), factores que inician directamente el daño renal, factores que empeoran o aceleran el deterioro de la función renal, conocidos como factores de progresión renal y por último los factores de estadio final que incrementan la morbimortalidad en los estadios finales de la enfermedad. (9)

La lesión glomerular es la causa más frecuente que inicia el daño renal, por diferentes mecanismos:

1. Depósito de sustancias biológicamente activas como inmunoglobulinas, complemento, lipoproteínas.
2. Coagulación intra o extracapilar.
3. Factores mecánicos como hiperflujo e hipotensión glomerular.
4. Anomalías metabólicas secundarias a enfermedades sistémicas como DM2 o hiperlipidemia.

La pérdida de la masa renal aumenta el consumo de oxígeno y estrés oxidativo en las nefronas restantes. Los radicales libres de oxígeno generan lesión renal mediante respuesta inflamatoria. (3,4,7)

Por otro lado, la enfermedad de base es un factor que condiciona la progresión renal esto sugiere que existen mecanismos patogénicos específicos de cada enfermedad aunque es difícil determinar su importancia por la escasez de estudios prospectivos, sin embargo en el análisis de dos estudios prospectivos multicéntricos, la poliquistosis renal y las nefropatías glomerulares fueron las enfermedades que mostraron más rápida progresión. (3,4,5,6,7,8)

Estrés oxidativo (EO) e Insuficiencia renal crónica.

En condiciones metabólicas normales, debe existir un balance entre los eventos oxidantes, en donde hay producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y sistemas de defensa antioxidante y de reparación del daño oxidativo, esto mediante la homeostasis celular y regulación del estado redox. Cuando se pierde este balance ya sea por pérdida y/o disminución del sistema protector o por un aumento en la producción de las ERO o ambos eventos simultáneamente se dice que existe un estado de estrés oxidativo. (10,11) El estrés oxidativo está presente en los pacientes con enfermedad renal crónica, este se produce como parte de un proceso de reparación tisular, mecanismo de defensa e inflamación, pero en situaciones patológicas como uremia, la activación crónica de los procesos oxidativos contribuye al daño celular.

Los oxidantes tienen una vida media de segundos, sin embargo pueden persistir durante horas o semanas en los lípidos, proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos después de ser modificados por radicales de oxígeno, lo que los hace excelentes marcadores de estrés oxidativo.

Durante la peroxidación lipídica, se producen reacciones en cadena dependientes de radicales de peróxido junto con moléculas pequeñas de acyl aldehídos de los ácidos grasos insaturados, rompiéndose a moléculas más pequeñas y productos más estables ej: aldehídos: acroleína, malondialdehído (MDA), 4-hidroxi-nonenal (HNE) o sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico (TBARS). Los F₂-isoprostanos son los productos primarios de la oxidación del ácido araquidónico y sirven como marcadores estables de radicales libres de la membrana fosfolipídica de la célula. Aumenta además los niveles de productos finales de oxidación lipídica (AGEs) y la presencia de anticuerpos específicos dirigidos a las lipoproteínas de baja densidad (LDLs). (14)

Los productos finales de glucosilación avanzada (pentosidina y carboximetil) y la peroxidación lipídica (malondialdehído) están elevados en el plasma y en la matriz de proteínas de pacientes urémicos varias veces superiores a lo normal. (14)

Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen niveles más altos de MDA (malondialdehído) y ox-LDL (lipoproteínas de baja densidad), ambos productos de la peroxidación lipídica. Los niveles de ox-LDL se asocian a aterosclerosis, independientemente de la enfermedad renal crónica. (18) y los

AOPP (productos tardíos de la oxidación de proteínas) y eGpx (enzima glutatión peroxidasa) tienen relación con la progresión renal. (18)

En pacientes con enfermedad renal crónica el balance entre la capacidad oxidante y antioxidante se va desfasando conforme aumenta el estrés oxidativo.

Existen sistemas antioxidantes endógenos y exógenos, que limitan la actividad y la producción de las ERO y mantienen el sistema bajo control. Los sistemas antioxidantes endógenos más importantes son las enzimas superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa. Como antioxidantes exógenos se encuentran las vitaminas A, C y E y algunos metales como el cobre y el selenio, este último al actuar como cofactor de la enzima glutatión peroxidasa. (15)

La medición del estatus antioxidante de los pacientes con enfermedad renal crónica es difícil de determinar en forma fidedigna, sin embargo esto se puede estimar midiendo determinaciones en plasma de niveles de vitamina C y GSH-Px (Glutatión peroxidasa), contenido eritrocitario de SOD (Superóxido dismutasa), GSH (Glutatión total), GSH-Px y vitamina E. (14)

El estrés oxidativo masivo podría aumentar tanto la peroxidación lipídica como el nivel de oxidación de proteínas, estas alteraciones son factores de riesgo para desarrollar complicaciones a largo plazo provocando lesión renal crónica. (14)

Las consecuencias del incremento del estrés oxidativo en pacientes con enfermedad renal crónica contribuyen a la morbimortalidad, así como también a la disfunción endotelial, aterosclerosis y complicaciones cardiovasculares. (17)

Romeu et al.(16) midieron glutatión S-transferasa, SOD, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, glutatión reducido y oxidado, ácido tiobarbitúrico y pruebas de hemólisis, y compararon estos marcadores en pacientes con insuficiencia renal crónica que no se encontraban en hemodiálisis vs. sujetos sanos, encontrando que no había distinción entre ambos grupos al realizar las mediciones de los biomarcadores de manera individual, sin embargo el score de estrés oxidativo (SOS), fue mayor en pacientes con insuficiencia renal crónica; concluyendo que el mecanismo más importante que causa desequilibrio entre los oxidantes y antioxidantes en el paciente con insuficiencia renal crónica es la oxidación de glutatión y sus derivados, así como también la oxidación de las membranas de los eritrocitos está elevada. (16) Algunos autores sugieren que el ratio de SOD/(GPx + CAT) en los eritrocitos, en comparación con todas las enzimas antioxidantes de manera individual es indicativo de un desbalance oxidativo. (16)

Kutchá et al.(18)compararon los marcadores de estrés oxidativo en pacientes adultos que se encontraban en terapia de hemodiálisis, diálisis peritoneal y tomaron como controles pacientes en estadio 3 y 4 de la enfermedad renal, midieron los marcadores antes y después de la sesión de hemodiálisis, antes y después de la terapia de diálisis peritoneal y en pacientes en estadio 3, 4 después de ayuno prolongado (nocturno); encontrando que los pacientes en

hemodiálisis no tuvieron diferencias estadísticamente significativas de la actividad de enzimas antioxidantes, los niveles de TAS (estaban elevados significativamente previa a la diálisis peritoneal y hemodiálisis pero disminuían posterior a éstas y observaron la relación entre la concentración de ácido úrico y TAS, en pacientes con DP (diálisis peritoneal), HD (hemodiálisis) y controles. Pudiendo concluir que el nivel de estrés oxidativo en pacientes urémicos se correlaciona con la gravedad y progresión a la enfermedad renal crónica. La mayor relación se observó en la actividad de la eGpx, la cual está levemente disminuida en estadio temprano, y dramáticamente baja en los estadios finales. Este descenso de la actividad probablemente sea reflejo de la reducción de la masa de la nefrona, ya que el túbulo es el sitio donde se lleva a cabo la actividad de la eGpx. Otra teoría es la deficiencia de selenio secundaria a la pérdida renal que ocasiona inactivación de las ERO. (18) Comparado con los controles los pacientes con enfermedad renal crónica tienen niveles más altos de MDA y ox-LDL, ambos productos de la peroxidación lipídica. Los niveles de ox-LDL se asocian a aterosclerosis, independientemente de la enfermedad renal crónica. (18)

Los AOPP se ha propuesto como marcador relevante de daño oxidativo proteico, el cual probablemente esté asociado a un incremento del riesgo para desarrollar aterosclerosis en pacientes urémicos. Se ha visto que las AOPP no solo son marcadores de estrés oxidativo si no también se ha visto aceleración del proceso de estrés oxidativo. Kutcha et al.(18) encontraron actividad incrementada de las AOPP en pacientes urémicos prediálisis.

Los AOPP y eGpx tienen relación con la progresión renal. (18)

El estrés oxidativo también puede estar dado por la biocompatibilidad de las membranas del filtro con activación de macrófagos, así como toxinas del líquido de diálisis. (18)

Hamed et al., (19) realizaron un estudio observacional, en 20 pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en terapia sustitutiva en hemodiálisis. Se tomaron mediciones antes y después de la hemodiálisis (niveles de lactato, HIF-1 alfa (factor de , VEGF, el ratio lactato/piruvato) y los compararon con 20 controles sanos. Observaron que el nivel de lactato baja después de la HD, el VEGF se encuentra elevado previo a la HD comparado con controles. Encontraron que los pacientes en hemodiálisis están sometidos a mayor hipoxia la cual incrementa el estrés oxidativo. La hipoxia es el mayor activador del factor inducible de hipoxia, el cual se detecta en pacientes con insuficiencia renal crónica, independientemente de la etiología, y se cree es secundario a múltiples factores estructurales y funcionales, disminución del flujo sanguíneo peritubular, vasoconstricción daño capilar, aterosclerosis, incremento de las demandas de oxígeno por la hiperfiltración e hipertrofia tubular, limitación para la difusión de oxígeno como consecuencia de la expansión de la matriz extracelular y anemia. La hemodiálisis mejora la hipoxia pero persiste con disminución de

antioxidantes, Hamed et al., encontraron disminución de los niveles de HIF-1a y TAC previo a hemodiálisis. (19)

Zwolinska et al., (21) reportaron incremento en la peroxidación lipídica monitorizando el malondialdehído en plasma y eritrocitos, con disminución de la actividad de la SOD, catalasa y glutatión peroxidasa en niños con insuficiencia renal crónica antes de la diálisis comparado con niños sanos de la misma edad. (20) Hamed et. al demostraron disminución de la capacidad total antioxidante (TAC) después de la diálisis. (21)

Daschner et al., mostraron el incremento en los niveles de MDA en un grupo de 10 pacientes pediátricos en HD y 11 niños en DP. (19)

Hamed et al.,(19) encontraron que en pacientes sanos el ratio L/P estaba correlacionado con TAC (Capacidad total antioxidante), HIF-1 alfa (factor 1 a inducido hipoxia); VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) se correlaciona positivamente con TPX (peróxido total) y OSI (índice de estrés oxidativo). Muchos estudios demuestran una correlación inversamente proporcional entre el MDA y concentraciones séricas de hemoglobina en pacientes en hemodiálisis, ya que los pacientes anémicos presentan aumento de la frecuencia ventilatoria en el pico máximo de ejercicio porque la capacidad de transporte de oxígeno está limitada, implicando un metabolismo anaeróbico que lleva a la hipoxia e isquemia, lo que llevaría a incrementos del HIF-1 alfa y TAC, sin embargo pacientes en hemodiálisis, presentan disminución de hipoxia e incremento de pérdida de antioxidantes por disminución de los niveles de HIF-1 alfa y TAC, en compensación se elevan los niveles de VEGF para incrementar la entrega de oxígeno a los tejidos, por lo que sugieren realizar estudios longitudinales para establecer la relación entre los marcadores de hipoxia, estrés oxidativo y clínica de los pacientes con insuficiencia renal crónica en HD, particularmente con suplementos antioxidantes. (19)

El-shafei et al., estudiaron a un grupo de 20 pacientes pediátricos con ERC en HD comparado con 20 controles sanos. Encontraron que las concentraciones de TAC y MDA fueron más altas en el grupo de los de hemodiálisis comparado con los controles, así como también se encuentran elevados previo a las sesiones de hemodiálisis comparado con los niveles posteriores a ésta. La actividad de las enzimas antioxidantes (SOD, Catalasa y glutatión peroxidasa) fueron significativamente más alta en los controles sano que en los pacientes con HD. (22)

Drohhdh et al.,(23) describieron la asociación entre los marcadores de estrés oxidativo y los factores de riesgo cardiovascular e hipertrofia del ventrículo izquierdo en niños con ERC. Con un total de 65 pacientes de 1.4 a 18.6 años con una media de 11.2 años, con estadios del 1 al 5 de la enfermedad renal crónica, encontraron una correlación entre los niveles de ox-LDL e hipertrofia del ventrículo izquierdo. (23) Sin embargo no hicieron medición de otros marcadores de estrés oxidativo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha evidenciado que el estrés oxidativo (EO) está involucrado en varios estados patológicos como enfermedades cardiovasculares, infecciosas, cáncer, diabetes y trastornos neurodegenerativos. Estas enfermedades tienen mayor incidencia en la uremia y en particular en los pacientes sometidos a diálisis, lo cual podría constituir una evidencia que apunta hacia la probable existencia de un aumento de la exposición a ERO en el curso de un deterioro renal crónico. (24)

Cuando se estudian los mecanismos fisiopatológicos básicos de los trastornos renales se aprecia que en todos están presentes factores que predisponen al desequilibrio oxidativo. Los fenómenos isquémicos o tóxicos que pueden dañar al túbulo de manera aguda, así como el daño glomerular de origen inmunológico, pueden acompañarse de la generación excesiva de especies reactivas del oxígeno (ERO). (25)

Durante la última década se ha dedicado considerable esfuerzo a investigar el papel de los radicales libres en la patogenia de las enfermedades. En el caso del riñón, el estrés oxidativo representa un punto de convergencia del mecanismo de daño renal provocado por nefropatías resultantes de muy diversas etiologías. Así, el daño que puede sufrir el riñón expuesto a isquemia, agentes nefrotóxicos o infecciosos, como también a obstrucciones de la vía urinaria, se asocia con un predominio pro-oxidante en relación con las defensas antioxidantes.

Hasta el momento no existen estudios de los marcadores de estrés oxidativo en los diferentes estadios de la enfermedad renal, en niños ni adultos, únicamente se enfocan a partir del estadio 3 o en pacientes con terapia sustitutiva. Por lo que nuestro estudio se centra en evaluar los niveles de sustancias oxidantes y antioxidantes en los diferentes estadios de la enfermedad renal en niños, así como dentro del estadio 5 los que se encuentran en terapia de diálisis y hemodiálisis.

Por lo anterior, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los niveles séricos de estrés oxidativo en niños en los diferentes estadios de la enfermedad renal, en pacientes en diálisis y hemodiálisis?

JUSTIFICACIÓN

Magnitud del problema

La incidencia de enfermedad renal crónica en México no está bien establecida. Sin embargo dentro de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal contamos con una incidencia de 372 ppmh en el 2007 compitiendo con Japón y EUA en los primeros lugares, y una prevalencia de 986 ppmh en el 2007. (26) En el Hospital de Pediatría del Centro Médico de Occidente, donde se concentra un total de 11 estados de la República Mexicana, muestra una incidencia de 8 a 10 casos nuevos por millón de población por año. (27)

El estrés oxidativo está prevalente en los pacientes con enfermedad renal crónica, éste se produce como parte de un proceso de reparación tisular, mecanismo de defensa e inflamación, pero en situaciones patológicas como uremia, la activación crónica de los procesos oxidativos contribuye al daño celular. El conocimiento del comportamiento de estos biomarcadores nos permitirá realizar futuras intervenciones para tratar de modificar la progresión de la enfermedad renal, detectar incremento de riesgo cardiovascular la cual es la principal causa de morbimortalidad en etapa terminal, e intervenir de manera oportuna.

Trascendencia

Las guías KDOQI refieren que se requieren estudios para determinar qué marcador de estrés oxidativa es el mejor para predecir el desarrollo de la enfermedad renal crónica en los pacientes. Así como también conocer la interacción entre el estrés oxidativo y factores de riesgo tradicionales como la dislipidemia y no tradicionales como la inflamación, calcificación vascular, productos avanzados de la glucosilación y disfunción endotelial. También hacen falta estudios para determinar qué vía de estrés oxidativo es la más importante en los pacientes con enfermedad renal crónica, por lo que es imperativo la evaluación del comportamiento de los marcadores de estrés oxidativo en los diferentes estadios de la enfermedad renal, así como también determinar cuál es el nivel detectado en cada estadio, en pacientes en diálisis y hemodiálisis, ya que puede ayudar a explicar la alta prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica, y desarrollar estudios de intervención ya sea farmacológica o no en este grupo, (28) evaluando la eficacia para reducir el estrés oxidativo y mejorar la clínica de los pacientes. (29)

HIPÓTESIS

1. Existe un incremento de sustancias oxidantes directamente proporcional a medida que progresa la enfermedad renal crónica, mientras que los pacientes en hemodiálisis se encuentran con niveles más elevados de sustancias oxidantes en comparación con paciente en diálisis peritoneal.
2. Existe disminución de las antioxidantes directamente proporcional a medida que progresa la enfermedad renal crónica, mientras que los pacientes en hemodiálisis se encuentran con niveles más elevados de sustancias antioxidantes en comparación con paciente en diálisis peritoneal.

OBJETIVOS

Objetivo General

Comparar los marcadores de estrés oxidativo en niños en los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica.

Objetivos específicos

- 1.- Determinar las concentraciones de sustancias antioxidantes en suero de Vitamina C (VC), superóxido dismutasa (SOD), y glutatión total (Tioles) en pacientes en las cinco etapas de la enfermedad renal crónica, así como en diálisis y hemodiálisis.
- 2.- Determinar las concentraciones de sustancias oxidantes en suero de óxido nítrico (NOx), malondialdehído (MDA), dienos conjugados (DC), productos tardíos de la glucosilación (AGEs) y productos tardíos de la oxidación de proteínas (AOPPs) en pacientes en las cinco etapas de la enfermedad renal crónica, así como en diálisis y hemodiálisis.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Captura de pacientes y sitios de la realización del estudio

Los pacientes serán reclutados en el Servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional "Siglo XXI", y todas las muestras biológicas serán analizadas en la Unidad de Investigación en Enfermedades Nefrológicas de la UMAE Hospital de Especialidades del mismo Centro Médico.

Diseño de estudio

Observacional, transversal, analítico y prospectivo.

Población de estudio

Niños mayores de 5 años de edad con enfermedad renal crónica en los diferentes estadios de su evolución y que actualmente son atendidos en el servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Tamaño de la muestra

Fué por conveniencia, ya que por la falta de información sobre el comportamiento de los marcadores bioquímicos que se van a estudiar no fué posible hacer un cálculo. Propusimos que este estudio sea piloto para que a partir de los resultados se pueda continuar con esta línea de investigación. Es conveniente mencionar que la mayoría de los estudios realizados hasta el momento, tanto en niños como adultos, el número de participantes es de aproximadamente 30 pacientes en total, por lo que se consideró tomar como mínimo a 10 pacientes por grupo.

G1 = Niños con Dx de ERC en estadio 1

G2 = Niños con Dx de ERC en estadio 2

G3 = Niños con Dx de ERC en estadio 3

G4 = Niños con Dx de ERC en estadio 4

G5 = Niños con Dx de ERC en estadio 5 con tratamiento en Hemodiálisis

G6 = Niños con Dx de ERC en estadio 5 sin tratamiento en diálisis peritoneal

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Para todos los grupos:
- Sujetos de 5 a 16 años de edad
- Se clasificaron los grupos del 1 al 5 de acuerdo a la clasificación de la KDOQI para enfermedad renal.
- El estadio 5 se dividió en 2 grupos pacientes, con tratamiento sustitutivo con hemodiálisis y pacientes con diálisis peritoneal.
- La valoración del TFG (Tasa de filtración glomerular) se determinó utilizando la fórmula de Schwartz update (modificada).
- Con mantenimiento como mínimo durante 3 meses en el mismo estadio evitando así que se registren pacientes que recuperan función.
- Para los pacientes en terapia sustitutiva deberán estar un tiempo mínimo 1 mes con la misma terapia, con adecuada funcionalidad de la misma y sin datos de infección.

Criterios de exclusión

- Pacientes con otras enfermedades crónicas concomitantes con la enfermedad renal (cáncer, enfermedad neurológica, enfermedad pulmonar, enfermedad metabólica endocrina)
- Pacientes que hayan cursado con un proceso infeccioso dos semanas previas o que se encuentre proceso infeccioso activo.
- Pacientes en diálisis o hemodiálisis con disfunción del catéter.

Criterios de eliminación:

- Pacientes en los cuales la muestra no sea suficiente.
- Expediente incompleto.

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES			
VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Sexo	Sexo biológico	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa nominal dicotómica
Edad	Edad expresada en años cumplidos al momento del estudio.	Años	Cuantitativa Continua
Diagnóstico etiológico	Diagnóstico principal que llevó a la insuficiencia renal crónica	Aplasia/hipoplasia/displasia renal Síndrome nefrótico idiopático Glomerulonefritis crónica. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Glomerulonefritis membranoproliferativa Glomerulonefritis mesangial difusa. Glomerulonefritis membranosa Glomerulonefritis postinfecciosa Síndrome hemolítico urémico Nefritis lúpica. Nefritis por púrpura de Henoch-Schönlein. Nefropatía por IgA Granulomatosis de Wegener Churg Strauss Uropatía obstructiva Nefropatía por reflujo. Nefropatía tubulointersticial Poliquistosis renal autosómica recesiva. Riñón multiquístico. Monorreno congénito. Otras	Cualitativa nominal poli-categorica

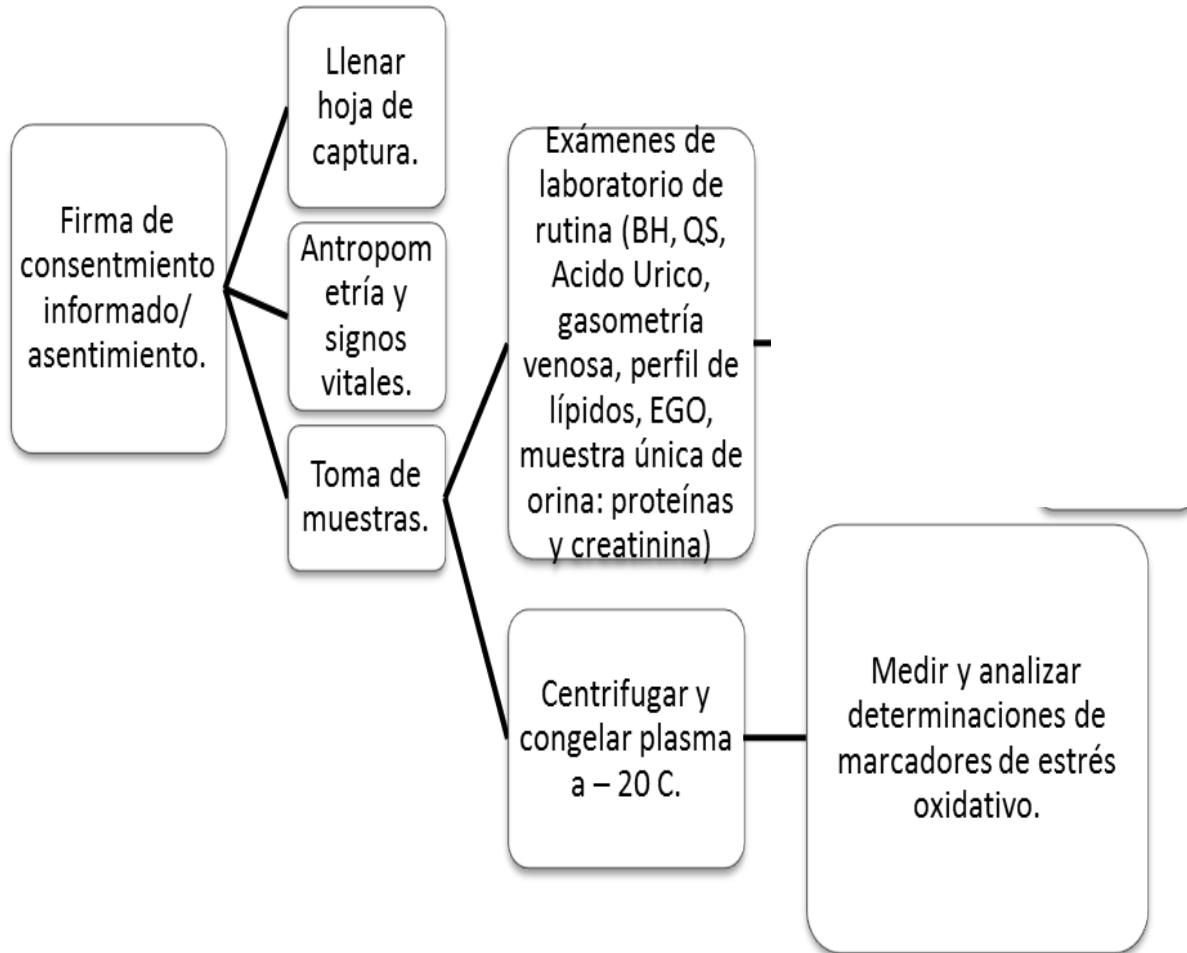
VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Peso	Peso expresado en kilogramos al momento del estudio.	Kilogramos	Cuantitativa continua
Talla	Talla expresada en centímetros del estudio.	Centímetros	Cuantitativa continua
Talla / edad	Porcentaje de talla para la edad = $[(\text{talla del paciente en cm}) / (\text{altura de un niño normal de la misma edad})] * 100$	Porcentaje	Cuantitativa discreta
Peso / edad	Porcentaje del peso de referencia para la edad = $(\text{peso del paciente}) / (\text{peso del niño normal de la misma edad}) * 100$	Porcentaje	Cuantitativa discreta
IMC	Número calculado para la edad y sexo: Peso entre talla al cuadrado. Anexo 5	1. Peso bajo: menor de la percentil 5. 2. Peso saludable: percentil 5 a 85 3. Sobrepeso: percentil 85 4. Obesidad mayor percentil 95	Cualitativa nominal poli-categorica
Desnutrición	Presencia de peso para la edad menor a la percentil 5 o talla para la edad menor a la percentil 5.	1. Presente 2. Ausente	Cualitativa nominal dicotómica

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Hipertensión arterial	Se define como la presión sistólica y/o diastólica igual o mayor de 95th percentiles (medida en tres o más ocasiones en un lapso de 4 a 6 semanas) para edad, género y estatura. 120/80 mmHg, incluso aunque esté por debajo del percentil 90 en adolescentes Anexo 6.	1. Presente 2. Ausente	Cualitativa Nominal Dicotómica
Presión alta normal	Pre-hipertensión es definida como la presión sistólica o diastólica igual o mayor de 90th percentiles pero menor de 95th.	1. Presente 2. Ausente	Cualitativa Nominal Dicotómica

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Dislipidemia	Perfil de lípidos valores anormales para la edad. Ver anexo 7	1. Presente 2. Ausente	Cualitativa Nominal Dicotómica
Hiperuricemia	Valor sérico de ácido úrico: Mayor 5.8 mg/dL en menores de 5 años. Mayor 6.6 mg/dL en niños de 6 a 11 años. Mayor 7.7 mg/dL en hombres mayores de 12 años Mayor 5.7 en mujeres mayores de 12 años.	1. Presente 2. Ausente	Cualitativa Nominal Dicotómica
Enfermedad renal crónica	Estadios evolutivos de la enfermedad renal crónica de acuerdo a la TFG por Schwartz update.	1. Estadio 1: TFG mayor 90 mL/min/1.73m ² , en pacientes con enfermedad renal. 2. Estadio 2: TFG entre 90 y 60 mL/min/1.73m ² . 3. Estadio 3: TFG 60 y 30 mL/min/1.73m ² . 4. Estadio 4: TFG 30 y 15 mL/min/1.73m ² . 5. Estadio 5: TFG menor 15 mL/min/1.73m ² . a) En diálisis peritoneal b) En hemodiálisis	Cualitativa nominal poli- categórica

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Óxido nítrico	Marcador de radicales libres. Oxidante	Medición total micromol/L	Primaria Cuantitativa Continua
Malondialdehído (MDA)	Marcador de lipoperoxidación. Oxidación de lípidos	Medición normalizada. Expresada micromol/L	Primaria Cuantitativa Continua.
Dienos conjugados	Productos iniciales de lipoperoxidación. Oxidante	Expresada en micromol/L	Primaria Cuantitativa Continua
Productos tardíos de la glucosilación (AGEs)	Marcador de los productos finales de la glucosilación. Proteínas glucosiladas	Expresada en AUF	Primaria Cuantitativa Continua
Glutación total (GSH) o Tloles	Marcador de producto avanzado de la lipoperoxidación. Antioxidante intra y extracelular	Medición total Expresada en micromol/L	Primaria Cuantitativa Continua
Productos tardíos de la oxidación de proteínas (AOPP)	Marcador de productos tardíos de oxidación de proteínas. Oxidante.	Expresada en micromol/L	Primaria Cuantitativa Continua
Vitamina C	Agente vitamínico. Antioxidante	Medición total Expresada en micromol/L	Primaria Cuantitativa Continua
Superóxido dismutasa (SOD)	Marcador de peroxidación proteínas. Antioxidante.	Medición total en %	Primaria Cuantitativa Continua

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO



A los pacientes del servicio de Nefrología Pediátrica del H de P, del CMN “Siglo XXI” que acudieron a consulta externa u hospitalización que cumplieran con los criterios de inclusión se les comentó el estudio, y aquellos que aceptaron participar, firmaron el consentimiento informado. Posteriormente se extrajo 3 mL de sangre extra, el día que acudan a la toma de exámenes de laboratorio para la consulta externa de nefrología. La información se tomó de su expediente clínico o por interrogatorio dirigido.

La colección de la sangre se realizó en condiciones controladas ambientales de luz y temperatura entre las 7 y 9 de la mañana con el propósito de evitar variaciones circadianas.

Se les solicitó a los pacientes que se abstuvieran de comer cualquier tipo de alimento y bebida endulzada al menos durante las 12 últimas horas previas a la toma de sangre.

La residente Dra. Ana Alejandra Echeverría Solís tomó la muestra de sangre por venopunción de una vena del brazo de los participantes, o aquellos pacientes que acudían a toma de exámenes de control para el seguimiento por consulta externa de nefrología pediátrica se tomó en el laboratorio del HP CMN "Siglo XXI" por químicos especialistas. En caso de los pacientes de hemodiálisis, se tomó la muestra del catéter y/o fístula arteriovenosa, por el personal de enfermería capacitado, del mismo hospital.

Inmediatamente después de la colección de sangre, se mantuvo entre 4 - 8 °C hasta su centrifugación y separación del suero o plasma el cual se conservó a - 20°C hasta su análisis bioquímico, el tiempo de procesamiento de la totalidad de la muestra se llevó a cabo un lapso de aproximadamente 2 meses, con la ayuda del Dr. Juan Manuel Gallardo Montoya y la QFB. Patricia Valdez Caballero, en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas. Hospital de Especialidades, donde se determinaron los marcadores de oxidación y los antioxidantes.

Los resultados de los exámenes se les harán llegar a los padres o representante legal del paciente por correo electrónico o en caso de no contar con éste se enviará un correo a su domicilio.

DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS

Determinación de la producción de óxido nítrico (NOx)

La medición de NOx se realizó mediante la determinación de la cantidad total de nitritos (NO₂⁻), que son los productos estables del metabolismo de NO. Se utilizó el reactivo de Griess (solución acuosa de sulfanilamida al 1% y naftilenetilendiamina al 0.1% en H₃PO₄ (al 2.5%, JT Baker), el cual forma un cromóforo estable con NO₂⁻, y que absorbe a 546 nm. La curva de calibración se hizo con diferentes concentraciones de nitrito de sodio disuelto en NaCl al 0.9%. (30,31)

Determinación de la peroxidación lipídica (MDA)

El malondialdehído es el producto final de la peroxidación de los ácidos grasos y un marcador de la actividad de los radicales libres (31). Para la medición de la concentración de peroxidación lipídica en plasma se utilizó el método del ácido tiobarbitúrico (TBA) descrito por Wade y van Rij (30). Aunque el TBA no sólo se limita a la medición del MDA, es el método más empleado para determinar la oxidación lipídica y por lo tanto el estrés oxidativo. En resumen, a una alícuota de muestra se les añadieron 200 µL de ácido tricloroacético al 25%, y se incubó a 4 °C durante 15 minutos, posteriormente se centrifugó a 4°C, 5000 x g durante 3 min., y el sobrenadante (100 µL) fue neutralizado con NaOH (JT Baker) 4 M. A 1 mL de la solución anterior se le adicionará 1 mL de TBA (Acros Organics, Bélgica) al 0.7 % y se incubó a 90 °C durante 60 min. La reacción de color se medirá espectrofotométricamente (532 nm) en la fase orgánica (1-butanol). Se utilizó al tetrametoxipropano como estándar. La concentración de MDA (medido como sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, TBAR) se expresó en µmol/L.

Ensayo de Dienes conjugados

Los dienos conjugados, que son los productos iniciales del proceso de lipoperoxidación, serán extraídos con isopropanol y analizados por la técnica de Wallin (31)

Determinación de productos glucosilados

Para la determinación de AGEs, utilizamos el procedimiento fluorescente AGEs, usando una placa negra de 96 pozos y un fluorómetro (Fluoroskan acent FL Thermon). Se usaron 100 µL of plasma desproteinizado con TCA a la concentración de 0.3 g/L. Posteriormente añadimos 200 µL cloroformo, se agita y centrifuga a 14,000 rpm por 5 min. Finalmente a 200 µL del sobrenadante se le colocó en la multiplaca por triplicado y se leyó la intensidad de fluorescencia a 355 nm EM y 440 nm EX. Los resultados se expresaron en unidades arbitrarias

de fluorescencia (UAF) corregida por la cantidad de proteínas plasmáticas (medidas por absorbancia a 280 nm) para muestras plasmáticas. Para asegurarnos de que las lecturas del fotofluorómetro son adecuadas, se corrió una curva de calibración con sulfato de quinina como estándar, el cual utiliza los mismos filtros de EX y EM descritos arriba (360 y 440 nm respectivamente).

Determinación de los productos tardíos de la oxidación de proteínas

La medición de los productos tardíos de la oxidación de proteínas se llevó a cabo usando un método semiautomatizado descrito por Witko y cols. En resumen, los AOPPs se medirán espectrofotométricamente con un lector de microplacas (Eliread Kontrolab) y la curva de calibración se realizó con una solución de cloramina-T (Sigma Chemical Co) en presencia de yoduro de potasio el cual se mide a 340 nm. En una placa de 96 pozos (Becton Dickinson) se añaden 200 μ L de plasma diluido 1:5 con PBS (amortiguador de fosfatos salino) y se les añaden 20 μ L de ácido acético. A los estándares internos con 200 μ L de cloramina-T (0 to 100 μ mol/L), se les añaden 10 μ L de yoduro de potasio 1.16 mol/L seguidos de 20 μ L de ácido acético. Ya que la cloramina-T absorbe a 340 nm y es lineal en el rango de 0 a 100 μ mol/L, las concentraciones de AOPP se expresan en μ mol/L de equivalentes de cloramina-T.(32,33)

Medición de vitamina C

Para la medición de vitamina se utilizó el procedimiento descrito por Prieto (34). Este método se basa en la reducción de molibdato (VI) a molibdato (V) por la muestra, seguido de la formación un complejo entre el fosfato y el molibdato (V), el cual tiene una absorción óptima a 695 nm. La curva de calibración se prepara con ácido ascórbico y se lee a 695 nm.

Determinación de superóxido dismutasa (SOD)

La SOD se determinó con base en el método de Marklund y Marklund (35) El radical aniónico superóxido participa en la autooxidación del pirogalol. Para ello se prepara una solución de pirogalol en HCl (JT Baker, Xalostoc, Mex. México) y se incuba a 40 °C. A 50 μ L de muestra se le añadió 200 μ L de una mezcla de Tris-EDTA-HCl y se lee a 420 nm en un espectrofotómetro DU 50 (Beckman, Palo Alto, CA. USA). Posteriormente se añade la solución de pirogalol y se mide el incremento en la absorbancia cada 30 segundos durante 3 min. El blanco de reactivos se realizó de la misma manera pero en lugar de muestra se utilizó agua bidestilada. La actividad de la SOD se expresó en %.

Medición de la actividad de la glutatión total (GSH) (TIOLES).

La actividad de la glutatión total se analizó mediante el método de Beutler et al., (36)

GSH-Px se encarga de degradar al ter-butil-hidroperóxido (t-BOOH) en presencia de GSH que es consumido. El GSH remanente es medido con el 5,5' ditiobis-(2-ácido nitrobenzoico) (DTNB). La mezcla de reacción contiene 1 mL de GSH (Amresco) 2 mmol en PBS 400 mmol (pH 7.0), EDTA 4 mmol, 0.5% de azida de sodio 1 mmol, 250 μ L de muestra biológica y agua bidestilada para aforar a 4 mL. Tras la incubación a 37 °C durante cinco minutos, se añadió 1 mL de T-BOOH 1.25 mmol precalentado y se volvió a incubar por cuatro minutos más. Al final de ese periodo se recuperó 1 mL y se le añadieron 4 mL de ácido fosfórico (High Purity de México), se centrifugó a temperatura ambiente, y a 2000 x g durante 10 minutos. Se recuperaron 2 mL del sobrenadante y se le añadió 2 mL de Na₂HPO₄ 400 mmol y 1 mL del reactivo de DTNB. La absorbancia se midió a 412 nm. Los blancos y los estándares se prepararon de manera similar. La actividad de GSH-Px se expresó en μ mol/L.

HOJA DE CAPTURA. Ver anexo 4.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo

Se llevó a cabo de acuerdo con la escala de medición de las variables, con el cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión. Para las variables cuantitativas dado que eran no paramétricas se realizó medianas y rangos intercuartiles. Para los marcadores de estrés oxidativo se realizó un análisis exploratorio encontrándose una distribución de las variables no paramétricas, se buscó que transformación presentaba el mejor ajuste a una distribución normal encontrando que la transformación logarítmica era la que tenía mayor ajuste por lo tanto las variables están expresadas en logaritmo.

Análisis inferencial

Para la comparación entre grupos de estadios de enfermedad renal crónica con las variables antropométricas y de laboratorio ordinario se determinó el valor de p con la prueba de Kruskal Wallis. Para los marcadores de estrés oxidativo una vez normalizada la distribución se realizó un análisis de ANOVA, para buscar diferencias significativas, posteriormente se realizó un análisis post hoc, para detectar la diferencia específica entre grupos. Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Todos los cálculos estadísticos se realizarán utilizando el programa de cómputo STATA.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Riesgo de la investigación

Este estudio, de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de Investigación de la Ley General de Salud en materia de Investigación correspondió a un estudio con riesgo mayor que el mínimo, ya que se tomó sangre del paciente. La mayor parte de las muestras se tomaron al momento de toma de exámenes solicitados para evaluación en la consulta externa, y en el caso de los pacientes de hemodiálisis, se tomó del catéter, para minimizar el dolor.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto

El presente estudio no tiene beneficio directo para los participantes en el estudio. A pesar de ello en vista que en la actualidad se conoce que el estrés oxidativo incrementa de riesgo cardiovascular en pacientes en la población adulta, mayor riesgo de aterosclerosis y calcifilaxia por lo que los resultados de este estudio podrán ayudar en el futuro a pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica.

En niños, desconocemos el comportamiento de estos marcadores en los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica, por lo que se determinarán los niveles de sustancias oxidantes y antioxidantes en esta población, en los diferentes estadios de la enfermedad renal, y al observar dicho comportamiento, podemos en estudios posteriores determinar la asociación entre dichos marcadores y el riesgo cardiovascular de esta población, así como realizar medidas de intervención tanto farmacológicas o higiénico dietéticas, que pudieran mejorar la calidad de vida de estos pacientes, y disminuir el riesgo cardiovascular.

Confidencialidad

Una vez que los padres acepten participar en el estudio, toda la información generada del protocolo se capturará en formatos previamente diseñados (Anexo 3), los cuales son independientes del expediente clínico de cada paciente. Solamente el grupo de investigadores involucrados tendrán acceso a esa información. Los formatos se mantendrán bajo resguardo de los investigadores en lugares seguros. Los datos de las hojas de recolección de datos se vaciaron en bases de datos electrónicas, las cuales no contendrán los datos personales de cada paciente.

Condiciones en las cuales se solicita el consentimiento

A todos los padres se les solicitó el consentimiento informado; mientras que a los niños con edad igual o mayor a 8 años se les solicitó su participación mediante carta de asentimiento informado. La Dra. Ana Alejandra Echeverría Solís (residente de nefrología pediátrica, matrícula 98378671) habló de manera privada con ambos padres, en un lugar cómodo en presencia de los testigos. Se explicó sobre en qué consiste el estudio, las muestras que se solicitaron y la entrega de los resultados de cada paciente al tener la información. Se entregó la carta de consentimiento informado (Anexo 1) para que lean con detenimiento; se resolvieron las dudas por parte de la Dra. Echeverría. En todo momento se insistió que no habrá problemas en cuanto a la atención del niño(a) en caso de no aceptar participar en el estudio.

Una vez obtenido el consentimiento, los padres y la Dra. Ana Alejandra Echeverría Solís, cuando el niño fue mayor de 8 años, se le preguntó si desea participar en el estudio, después de haberle explicado en qué consiste. De asentir en la participación, se le solicitó que escriba su nombre en la hoja de asentimiento informado (anexo 2).

Forma de selección de los participantes

A partir de la aprobación del estudio, todos los padres de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección se invitó a participar en el presente protocolo. La participación de los niños será independiente de la religión, de la condición económica o nivel educativo de las familias.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

El presente estudio se basó en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como en la NOM-087-ECOL-SSA1-2002, para la toma de muestras, transporte, almacenamiento y desecho de las mismas.

Se cuenta con los permisos y/o licencias oficiales que se requieran para llevar a cabo el trabajo propuesto. Las instalaciones de los laboratorios involucrados se encuentran en estado satisfactorio de operación y son adecuadas para llevar a cabo el trabajo propuesto. El equipo a utilizar se encuentra en estado satisfactorio de operación. Existen dispositivos personales de protección que se encuentran en estado satisfactorio de operación. Los involucrados en el proyecto, incluyendo a los estudiantes que participen en el mismo, han recibido la capacitación necesaria para trabajar con el material señalado anteriormente. Se mantuvieron las condiciones adecuadas de instalaciones, equipo y personal durante el desarrollo del proyecto y no se requirió la suspensión del protocolo ya que no hubieron irregularidades.

La seguridad referente a la toma de muestra es de quienes la realizan, las transportan y procesan en el laboratorio, ya que cualquier muestra que no sea manipulada de forma adecuada puede convertirse en una fuente de riesgo biológico para las personas que están en contacto o para el medio ambiente. Por lo que se utilizarán los elementos de protección personal necesarios para evitar exposición con riesgo biológico, de acuerdo a la Ley general de Salud en materia de investigación.

En cuanto al almacenamiento de las muestras, la biocustodia será a cargo del Dr. Juan Manuel Gallardo Montoya, en el laboratorio de la Unidad de Investigación de Enfermedades Nefrológicas, del Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI. Se mantendrán en custodia durante el tiempo del estudio entre 3-9 meses, a menos 70 grados centígrados, posterior al estudio, los tubos serán sumergidos a solución de hipoclorito de sodio al 5% y luego colocados en contenedores especiales para RPBI conforme a la NOM-087-ECOL-SSA1-2002.

En el anexo 3 se encuentra la carta de implicaciones de bioseguridad.

FACTIBILIDAD

El presente estudio se consideró factible ya que se cuenta con los siguientes recursos para su desarrollo:

Recursos humanos

Dra. Alejandra Aguilar Kitsu, Médico Pediatra Nefrólogo, Jefe del Servicio de Nefrología, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI". IMSS, con más de 25 años de experiencia.

Dr. Juan Manuel Gallardo Montoya, Investigador de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas del Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional "Siglo XXI". IMSS, con 22 años de experiencia.

Dr. Miguel Ángel Villasís Keever, Médico Pediatra, encargado de la Unidad Investigación y Epidemiología Clínica de la UMAE Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI". IMSS, con más de 25 años de experiencia.

Dra. Ana Alejandra Echeverría Solís, Médico Pediatra, Residente de Nefrología, Servicio de Nefrología, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI". IMSS. cursó el último año de la sub especialidad en Nefrología Pediátrica.

QFB Patricia Valdez Caballero, Química de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas del Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional "Siglo XXI". IMSS, con 18 años de experiencia.

Recursos materiales

Sustancias AOx medimos Vitamina C (Vit C), superóxido dismutasa (SOD), glutatión total (GSH).

Sustancias oxidantes medimos el óxido nítrico (NOx), los productos tardíos de la glucosilación (AGEs) y dienos conjugados, (DC), malondialdehído (MDA), productos tardíos de la oxidación de las proteínas (AOPP).

En la Unidad de Investigación de Enfermedades Nefrológicas, del Hospital de Especialidades del CMN "Siglo XXI", cuentan con los marcadores para determinar antioxidantes en suero de los pacientes (Vitamina C, SOD, y glutatión total) y sustancias oxidantes en suero (NOx, MDA, DC, AGEs y AOPPs).

El laboratorio de Investigación de Enfermedades Nefrológicas, tiene amplia experiencia en el procesamiento de muestra, interpretación de resultados, así como también han y se encuentran actualmente realizando varios proyectos en relación al estrés oxidativo y enfermedad renal crónica en adultos, este sería el primero en desarrollarse en la población pediátrica.

Recursos financieros

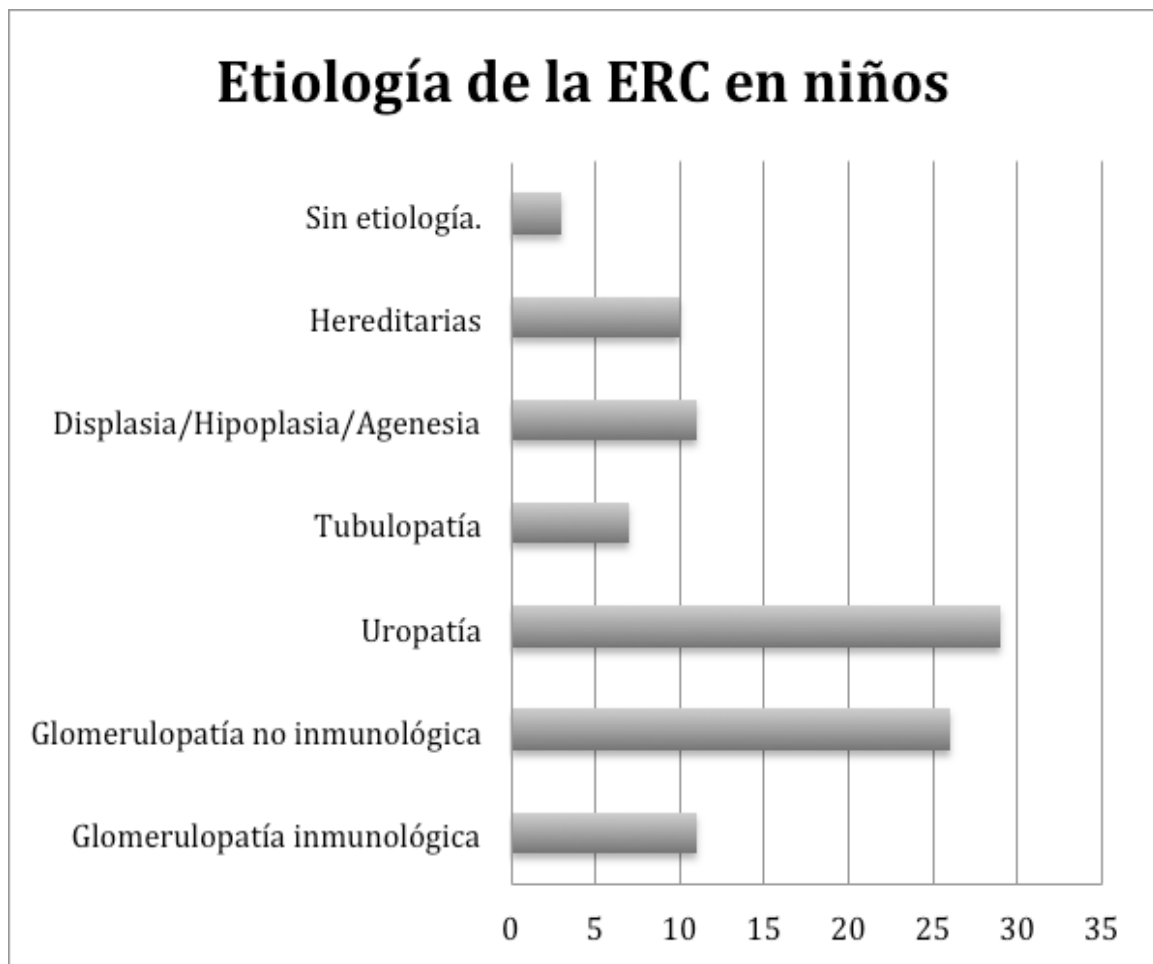
Para el desarrollo de este proyecto no se requiere financiamiento.

Pacientes

La consulta externa del Servicio de Nefrología, del Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI", se encuentra dividida en 7 clínicas; en estadio 1 al 3 de la enfermedad renal crónica (misceláneos, uropatías, tubulopatías, glomerulopatías), pre-diálisis, diálisis y hemodiálisis), en promedio se citan entre 15 y 25 pacientes por día, con excepción de los pacientes en estadio 5 en diálisis o hemodiálisis, en donde la consulta se divide por grupos de 4 a 5 pacientes por día, siendo un total aproximado de 20-30 pacientes en diálisis y 20-30 pacientes en hemodiálisis, varía dependiendo si requieren cambio de terapia sustitutiva, incluyendo trasplante renal.

RESULTADOS

Para el presente estudio se incluyeron 97 pacientes valorados en la consulta externa de Nefrología Pediátrica, entre el periodo comprendido de abril al 2017 a julio 2017. El 51.5 % de los pacientes (n. 50) fueron del sexo masculino y 48.5% (n. 47) femenino; la mediana para la edad fue 11 años (máxima 17 años, mínima 4 años); los diagnósticos más frecuentes en los pacientes estudiados fueron: uropatías 30% (n. 29), glomerulopatías no inmunológicas 27% (n. 26), glomerulopatías inmunológicas 12% (n.11), displasia/hipoplasia/agenesia 11% (n.11), enfermedades hereditarias 10% (n.10), tubulopatías 7% (n. 7), sin etiología 3% (n.3).



Del total de 97 pacientes, se dividieron en 6 grupos, de acuerdo al estadio de la enfermedad renal crónica.

G1 = Niños con Dx de ERC en estadio 1 (n. 35)

G2 = Niños con Dx de ERC en estadio 2 (n. 13)

G3 = Niños con Dx de ERC en estadio 3 (n. 14)

G4 = Niños con Dx de ERC en estadio 4 (n. 13)

G5 = Niños con Dx de ERC en estadio 5 con tratamiento en Hemodiálisis (n. 12)

G6 = Niños con Dx de ERC en estadio 5 sin tratamiento en diálisis peritoneal (n.10)

Dentro de las características antropométricas de la población (cuadro 1) se encontró diferencias estadísticamente significativas en relación a la mediana de edad y la presión de pulso. La mediana de edad se encontró entre 12 y 13 años en los estadios del 2 al 5, sin embargo, se observa en estadio 1 una mediana de 9, menor al resto de la población, estadísticamente significativa.

El peso y la talla son acordes a la edad, en la mayoría de los casos dentro de límite normal.

La mediana para la presión arterial sistólica fue de 100 mmHg (máxima 135 - mínima 80 mmHg), la mediana para la presión arterial diastólica fue de 67 mmHg (máxima 100 - mínima 40 mmHg). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la presión de pulso, la mediana fue de 37.5 mmHg (máxima 65 - mínima 0 mmHg), se encontraron diferencias estadísticamente significativas, encontrándose por arriba de 50 mmHg en el grupo de los pacientes con hemodiálisis.

Cuadro 2. Valores bioquímicos en los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica en niños

	Estadio 1 n= 35 mediana (Q1, Q3)	Estadio 2 n= 13 mediana (Q1, Q3)	Estadio 3 n= 14 mediana (Q1, Q3)	Estadio 4 n=13 mediana (Q1, Q3)	Estadio 5 HD n=12 mediana (Q1, Q3)	Estadio 5 DPA n=10 mediana (Q1, Q3)	Valor de P
Creatinina (mg/	0.46 (0.36-0.6)	0.78 (0.66-0.82)	1.3 (1.12-1.52)	3.1 (2.56-5.2)	6.1 (4.7-8.3)	7.1 (6.4-11.8)	0.00*

dL)							
TFG Schwartz (mL/min)	113 (105-135)	81 (72-85)	43 (32-54)	16 (10-20)	8.5 (6.6-11.2)	6.7 (4.5-9.7)	0.000*
Urea (mg/dL)	22 (20.4 - 29.6)	43 (34-45)	72 (57-88)	101 (71-125)	98 (88-145)	104 (73-130)	0.000*
Glucosa (mg/dL)	84 (77-89)	85 (80-94)	87 (82-92)	94 (84-98)	84 (74-90)	86 (77-92)	0.177

X: Promedio. Q1: cuartil 1. Q3: cuartil 3 TFG: Tasa de filtración glomerular. HD: Hemodiálisis. DPA: Diálisis peritoneal automatizada Valor de p de Kruskal-Wallis. Valor de p menor 0.05 estadísticamente significativo *

Para la clasificación de acuerdo a los diferentes estadios de la ERC según la KDOQI, se utilizó la fórmula de Schwartz update, utilizando la constante 0.413 x talla (cm) / creatinina sérica. (Cuadro 2).

Como era de esperarse, a medida que disminuye la tasa de filtración glomerular, se observa un incremento de las cifras de urea. (cuadro 2). El rango intercuartil observado en el estadio 4 para la tasa de filtración glomerular, se encuentra entre 10 y 20 ml/min, esto debido a que se incluyeron 3 pacientes en estadio 5 sin terapia sustitutiva, vistos en la consulta externa de nefrología en prediálisis.

La glucosa se mantuvo estable, no se encontraron pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa normal en ayuno. (cuadro 2).

Como parte del seguimiento de los pacientes con ERC, se tomaron niveles de hemoglobina, observándose con anemia leve, en el estadio 5 en diálisis y hemodiálisis. Los niveles de ferritina bajos para estadio 3 y 4 y adecuados en estadio 5 con tratamiento, el índice de saturación se mantuvo arriba del 20% en los estadios 3, 4 y 5HD, los pacientes con diálisis peritoneal se encuentra con una mediana de 16%. (cuadro 3).

Cuadro 3. Valores hematológicos en los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica en niños.

	Estadi	Estadi	Estadi	Estadio		
--	--------	--------	--------	---------	--	--

	o 1 n= 35 mediana (Q1, Q3)	o 2 n= 13 mediana (Q1, Q3)	o 3 n= 14 mediana (Q1, Q3)	4 n=13 mediana (Q1, Q3)	Estadio 5 HD n=12 mediana (Q1,Q3)	Estadio 5 DPA n=10 mediana (Q1,Q3)	Valor de p
Hb (g/dL)	---	---	12.4 (11.4- 13.8)	11.7 (10.8- 13)	10.6 (10.2-11.3)	9.8 (9.3-10.5)	0.001*
Hierro sérico (ug/dL)	---	---	65 (55-73)	64 (44-91)	57 (38-86)	45 (38-63)	0.211
Ferritina (ng/ mL)	---	---	51 (40-87)	90 (56- 169)	202 (109-359)	156 (60-402)	0.053
ISAT (%)	---	---	26 (20-31)	33 (17-41)	29 (22-67)	16 (14-30)	0.401

X: Promedio. Q1: cuartil 1. Q3: cuartil 3 Hb: Hemoglobina. ISAT: Índice de saturación de transferrina. HD: Hemodiálisis. DPA: Diálisis peritoneal automatizada. Valor de p de Kruskal-Wallis. Valor de p menor 0.05 estadísticamente significativo *

En cuanto al metabolismo mineral óseo, se observan relativamente adecuadas cifras de calcio y fósforo. Sin embargo, se observa un incremento de la PTH de manera gradual del estadio 3 al 5, sin lograr estar en niveles óptimos para cada estadio. No se toman de manera rutinaria en estadios 1 y 2. (cuadro 4).

Cuadro 4. Metabolismo mineral óseo en los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica en niños.							
	Estadio 1 n= 35 mediana (Q1,Q3)	Estadio 2 n= 13 mediana (Q1,Q3)	Estadio 3 n= 14 mediana (Q1,Q3)	Estadio 4 n= 13 mediana (Q1,Q3)	Estadio 5 HD n= 12 mediana (Q1,Q3)	Estadio 5 DP n= 10 mediana (Q1,Q3)	Valor de p
Calcio (mg/dL)	9.9 (9.5- 10.2)	10.1 (9.7-10.2)	9.8 (9.8-10)	9.9 (9.4-10.3)	9.1 (8.7-10.1)	9 (8.8-9.3)	0.000*
Fósforo (m g/dl)	5 (4.6- 10.2)	4.7 (4-5.3)	4.7 (4.2-5.3)	5.3 (4.7-5.8)	4.7 (3.2-5.2)	5.1 (4.7-6.7)	0.120

PTH (pg/mL)			51 (29-79)	185 (82-396)	234 (120-447)	678 (318-739)	0.000*
----------------	--	--	---------------	-----------------	------------------	------------------	---------------

X: Promedio. Q1: cuartil 1. Q3: cuartil 3. HD: Hemodiálisis. DPA: Diálisis peritoneal automatizada. Valor de p de Kruskal-Wallis. Valor de p menor 0.05 estadísticamente significativo *

Cuadro 5. Perfil nutricional en los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica en niños

	Estadio 1 n= 35 mediana (Q1,Q3)	Estadio 2 n= 13 mediana (Q1,Q3)	Estadio 3 n= 14 mediana (Q1,Q3)	Estadio 4 n= 13 mediana (Q1,Q3)	Estadio 5 HD n= 12 mediana (Q1,Q3)	Estadio 5 DP n= 10 mediana (Q1,Q3)	Valor de p
Coolesterol (mg/dL)	148 (134-169)	150 (131-164)	162 (133-212)	161 (118-176)	143 (130-164)	159 (136-195)	0.615
Triglicéridos (mg/dL)	94 (69-137)	115 (71-183)	133 (108-162)	158 (92-189)	135 (115-158)	190 (147-223)	0.029*
HDL (mg/dL)	48 (44-56)	43 (37-76)	58 (46-70)	44 (38-53)	42 (30-60)	47 (41-50)	0.471
LDL (mg/dL)	81 (63-91)	69 (64-76)	81 (60-102)	83 (51-109)	72 (60-95)	81 (68-94)	0.817
VLDL (mg/dL)	19 (12-28)	15 (12-31)	26 (19-28)	31 (21-39)	26 (23-31)	37 (23-42)	0.126
Albúmina (g/dL)	4.5 (4.3-4.6)	4.6 (4.3-4.8)	4.6 (3.9-4.8)	4.5 (4.3-4.8)	4.3 (4-4.5)	3.7 (3.5-4.2)	0.135
Ácido úrico (mg/dL)	4.7 (4.5-5.3)	5.8 (4.9-7.1)	6 (4.4-6.8)	6.4 (4.8-6.9)	5.5 (4.1-6.9)	6.1 (5.6-7.3)	0.101

Índice aterogénico	2.9 (2.5-4.2)	2.5 (2.1-3.8)	2.8 (2.6-3.5)	3.6 (2.8-4.5)	3.3 (3.1-5.1)	3.4 (2.5-4)	0.44 3
<p>X: Promedio. Q1: cuartil 1. Q3: cuartil 3. HD: Hemodiálisis. DPA: Diálisis peritoneal automatizada. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. LDL: Lipoproteínas de baja densidad. VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad. Valor de p de Kruskal-Wallis. Valor de p menor 0.05 estadísticamente significativo *</p>							

Para el seguimiento de los pacientes se solicita perfil nutricio, ya que un factor de progresión renal, es la dislipidemia y la hiperuricemia (cuadro 5). Por lo que en casos necesarios, se inicia tratamiento con estatinas, fibratos y/o alopurinol, en caso que se requiera, para mantener de manera estable estas cifras, y enlentecer la progresión renal en estadios 1 al 4 y en el caso de estadio 5 en terapia sustitutiva, se inicia dicho tratamiento con la finalidad de disminuir comorbilidades que incrementan el riesgo cardiovascular. La mediana para triglicéridos se encuentra por arriba de lo normal en los estadio 4 y en DPA (diálisis peritoneal automatizada). El colesterol se encuentra con una mediana por debajo de 200 mg/dL.

En cuanto el índice aterogénico, si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, este se ve incrementado conforme progresa la enfermedad renal crónica, observándose incrementada en los estadios de prediálisis, diálisis y hemodiálisis, lo cual incrementa el riesgo cardiovascular.

Marcadores de estrés oxidativo

Se realizó un análisis exploratorio de la distribución de las variables las cuales eran no paramétricas, se buscó que transformación presentaba el mejor ajuste a una distribución normal encontrando que la transformación logarítmica era la que tenía mayor ajuste por lo tanto las variables están expresadas en logaritmo.

Una vez normalizada la distribución se realizó un análisis de anova, para buscar diferencias significativas, posteriormente se realizó un análisis post hoc, para detectar la diferencia específica entre grupos.

Marcadores antioxidantes (Cuadro 6)

Superóxido dismutasa (SOD)

Se observa relativamente estable entre el estadio 1 al 4, con una mediana entre 40 y 46, y posteriormente se observa una disminución de aproximadamente el 50% en estadio 5 en hemodiálisis, y de 85% aproximadamente en los pacientes en diálisis peritoneal automatizada. A pesar de que no encontraron diferencias estadísticamente significativas, se observa disminución de la mediana al iniciar terapia sustitutiva, incluso encontrándose en menor porcentaje la SOD en los pacientes en diálisis peritoneal automatizada, lo que significa que a menor

porcentaje, es mayor la actividad de la SOD, es decir se encuentra mayor la capacidad antioxidante en pacientes en diálisis peritoneal vs. hemodiálisis, y menor capacidad antioxidante de la SOD en pacientes en prediálisis.

Tioles

En cuanto a los tioles se observa una disminución en el estadio 2 y aumenta progresivamente hasta el estadio 4, en donde alcanza el valor máximo, para posteriormente disminuir en pacientes con hemodiálisis y diálisis peritoneal automatizada, observándose un nivel más bajo en pacientes con diálisis peritoneal, casi el 50% de lo encontrado en estadio 4 o prediálisis. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas, al realizar el análisis post hoc, para diferencias entre grupos, se encontró diferencias estadísticamente significativas entre el estadio 2 y el 4 valor de $p = 0.014$.

Vitamina C

Se observó un incremento progresivo de la mediana a medida que progresa la enfermedad renal crónica del estadio 2 al 5, alcanzado niveles séricos mayores en estadio 5 en diálisis peritoneal automatizada vs. hemodiálisis. A pesar de encontrar diferencias estadísticamente significativas, al realizar el análisis post-hoc, no se encontraron diferencias entre grupos.

Cuadro 6. Antioxidantes en los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica en niños.

	Estadio 1 n= 35 mediana (Q1,Q3)	Estadio 2 n= 13 mediana (Q1,Q3)	Estadio 3 n= 14 mediana (Q1,Q3)	Estadio 4 n= 13 mediana (Q1,Q3)	Estadio 5 HD n= 12 mediana (Q1,Q3)	Estadio 5 DP n= 10 mediana (Q1,Q3)	Valor de p
SOD (%)	46 (13-62)	46 (0-58)	40 (7-63)	44 (27-61)	21 (0-39)	5.8 (0-37)	0.337
TIOLES (µmol/L)	55 (39-79)	18 ç (4-39)	75 (13-115)	84 ç (57-95)	75 (37-87)	43 (13-79)	0.018

VITAMINA C (µmol/L)	339 (267-406)	282 (238-395)	284 (251-343)	357 (308-369)	398 (353-44)	456 (318-582)	0.026
X: Promedio. Q1: cuartil 1. Q3: cuartil 3. HD: Hemodiálisis. DPA: Diálisis peritoneal automatizada. Valor de p de Anova. Post Hoc: Ç diferencia entre 2 y 4.							

Marcadores de oxidación (Cuadro 7)

En cuanto a los mediadores de oxidación, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los AOPP's, dienos, AGES y óxido nítrico.

Cuadro 7. Oxidantes en los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica en niños.							
	Estadio 1 n= 35	Estadio 2 n= 13	Estadio 3 n= 14	Estadio 4 n=13	Estadio 5 HD n= 12	Estadio 5 DP n=10	V a l o r d e p
	median a (Q1, Q3)	median a (Q1, Q3)	median a (Q1, Q3)	median a (Q1, Q3)	median a (Q1,Q3)	media na (Q1,Q3)	
MD A (µ mo l/L)	30 (17-36)	16 (14-29)	21 (13-30)	23 (19-28)	30 (22-50)	19 (17-26)	0 . 4 0 9
NO x (µ mo l/L)	4.3 (2.2-7.2)	2.7 (1.8-5.9)	6.6 (2.9-11.3)	6.5 (5.9-8.0)	4.5 (3.1-9.1)	1.6 1.2-2.6)	0 . 0 4 0
AO PP 's (µ mo l/L)	1.6*+ # (1.1-2.0)	1.2 (0.3-2.3)	0.2* (0.1-0.5)	0.5+ (0.4-0.6)	1.1# (0.1-1.8)	0.8 (0.4-1.5)	0 . 0 0 0
DI EN OS (µ	10.6*+ # ^ (6.9-16-	13 =ç : " (5-20)	30*= & (18-44)	29+ç ° (19-47)	61# : (40-78)	78 & ° ^ " (59-107)	0 . 0 0

mo l/L)	1)						0
AG ES (A UF)	1.4 *+##^ (0.9- 2.4)	1.5 : ° (1.1- 3.4)	3.5 * (2.4- 5.6)	4.8 + (3.0- 7.5)	6.6 # : (5.2-8.9)	6.4 ^ ° (5.6-9.3)	0 . 0 0 0

X: Promedio. Q1: cuartil 1. Q3: cuartil 3. HD: Hemodiálisis. DPA: Diálisis peritoneal automatizada.
 Valor de p de Anova. Post-Hoc: * diferencia entre 1 y 3. + diferencia entre 1 y 4. # diferencia entre 1 y 5 H.
 ^ diferencia entre 1 y 5D. = diferencia entre 2 y 3. Ç Diferencia entre 2 y 4. : diferencia entre 2 y 5 H. ° diferencia entre 2 y 5D. & Diferencia entre 3 y 5 D. ° Diferencia entre 4 y 5 D.

Malondialdehído (MDA)

El malondialdehído observamos un incremento progresivo del estadio 2 al 5 en hemodiálisis, y una mediana menor en los pacientes con diálisis peritoneal automatizada.

Sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa entre grupos.

Óxido nítrico (NOx)

Se observa un incremento importante casi el doble del estadio 2 al estadio 3, manteniéndose elevado en estadio 4 o prediálisis y posteriormente se observa un descenso en estadio 5 en hemodiálisis, pero mucho mayor en diálisis peritoneal automatizada una reducción aproximada del 75%. Encontramos diferencias estadísticamente significativas, y al realizar el análisis post hoc encontramos una $p=0.069$ entre el estadio 4 y DPA, sin ser estadísticamente significativa.

Productos tardíos de la oxidación de proteínas (AOPP's)

En los productos tardíos de la oxidación de proteínas, observamos una disminución en los estadios 3 y 4, y con respecto a diálisis peritoneal automatizada vs. hemodiálisis, se observa una menor mediana en los pacientes con DPA. Se encontraron diferencias significativas entre grupos, al realizar el análisis post hoc se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el estadio 1 vs. los estadios 3, 4 y 5 HD, con valor de $p=0.000$, $p=0.009$ y 0.006 , respectivamente.

Dienos conjugados (DC)

Los Dienos incrementan progresivamente del estadio 1 al estadio 3 manteniéndose con mediana similar en estadio 3 y 4, y duplicando su valor en estadio 5 tanto en diálisis peritoneal como hemodiálisis, siendo inclusiva una

mediana mayor para el grupo de diálisis peritoneal con respecto a la hemodiálisis. Encontrándose diferencias estadísticamente significativas, al realizar el análisis post hoc encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el estadio 1 vs. estadio 3, 4, hemodiálisis y diálisis peritoneal automatizada (valor de $p=0.000$, respectivamente en todos los grupos), también se encontraron diferencias significativas entre el estadio 2 vs. 3, 4, 5 HD y 5 DPA, con un valor de $p=0.007$, 0.006 , 0.000 y 0.000 respectivamente. Por último se observó diferencias entre el estadio 3 y estadio 5 en DPA, con un valor de $p=0.018$.

Productos tardíos de la glucosilación (AGES)

Se observa un incremento progresivo a medida que la ERC progresa a estadio terminal del estadio 1 al estadio 5, encontrándose relativamente mediana similar en pacientes con DPA vs. HD, siendo los niveles más altos los encontrados en pacientes con hemodiálisis vs. DPA. Encontramos diferencias estadísticamente significativas, se realizó el análisis post hoc, encontrando valor de $p=0.054$ entre el estadio 1 y 3. Siendo estadísticamente significativas el estadio 1 vs. 4, 5 HD y 5 DPA, con un valor de $p=0.001$, 0.000 y 0.000 respectivamente. Se encontraron diferencias significativas entre los estadios 2 vs. 5 HD y 5 DPA (valor de $p=0.030$ y 0.014 respectivamente).

MEDIADORES ANTIOXIDANTES

GRÁFICO 1. Niveles de vitamina C. ($\mu\text{mol/L}$)

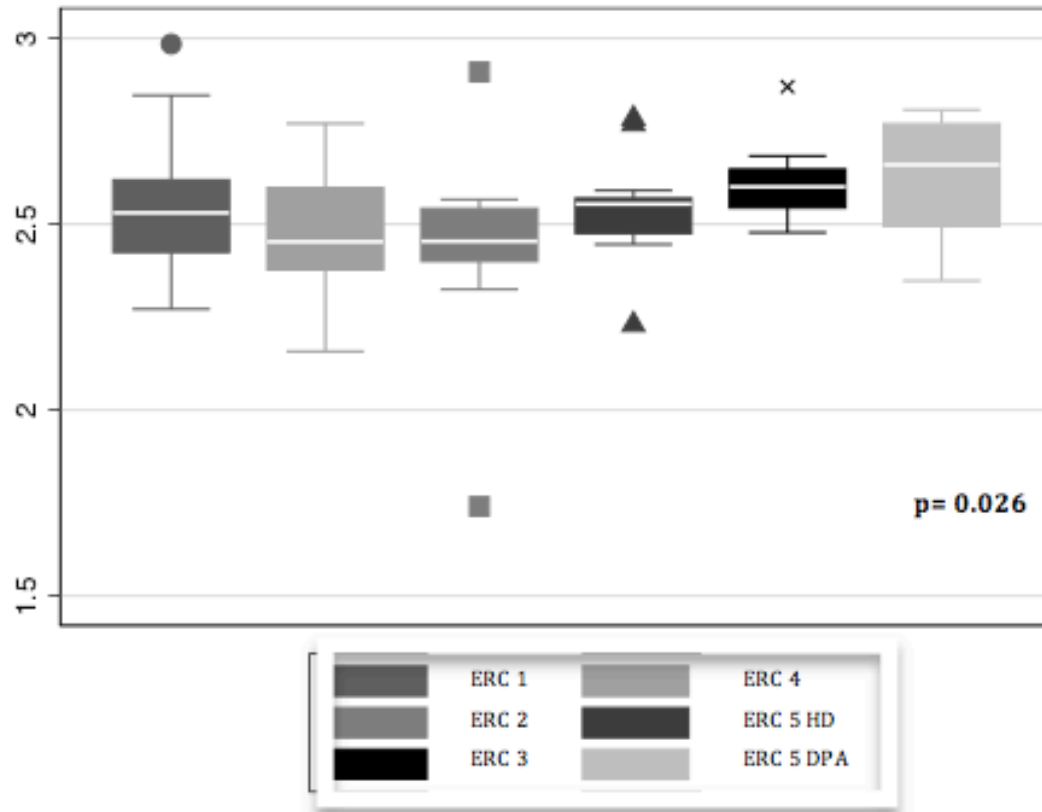


GRÁFICO 2. Niveles de TIOLES. ($\mu\text{mol/L}$)

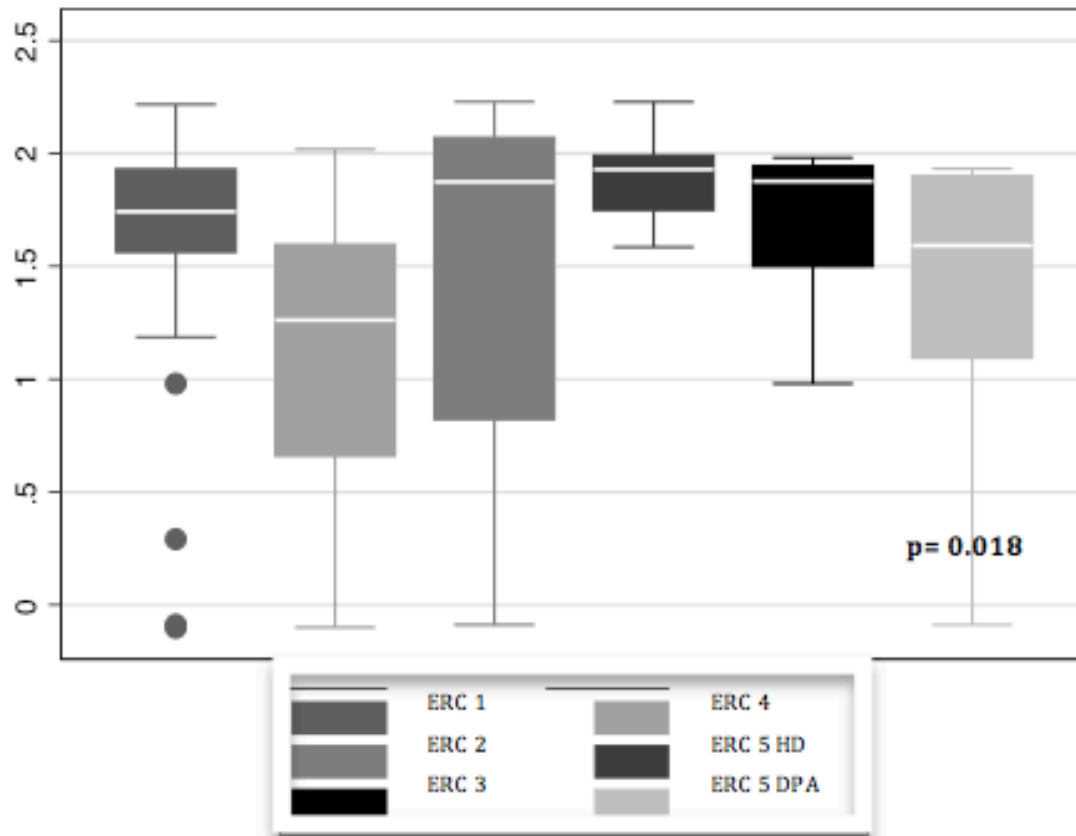
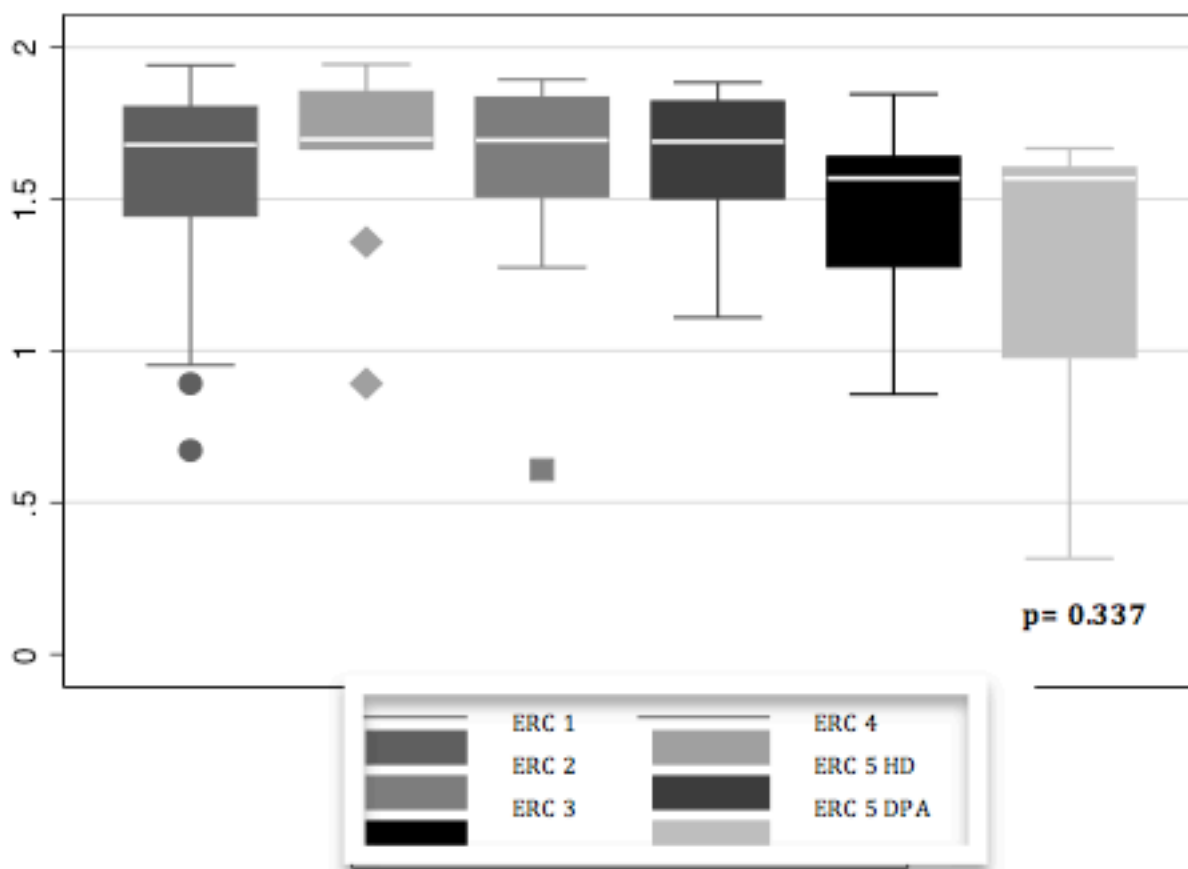


GRÁFICO 3. Niveles de SOD. (%)



MEDIADORES DE OXIDACIÓN

GRÁFICO 4. Niveles de AGES (AUF)

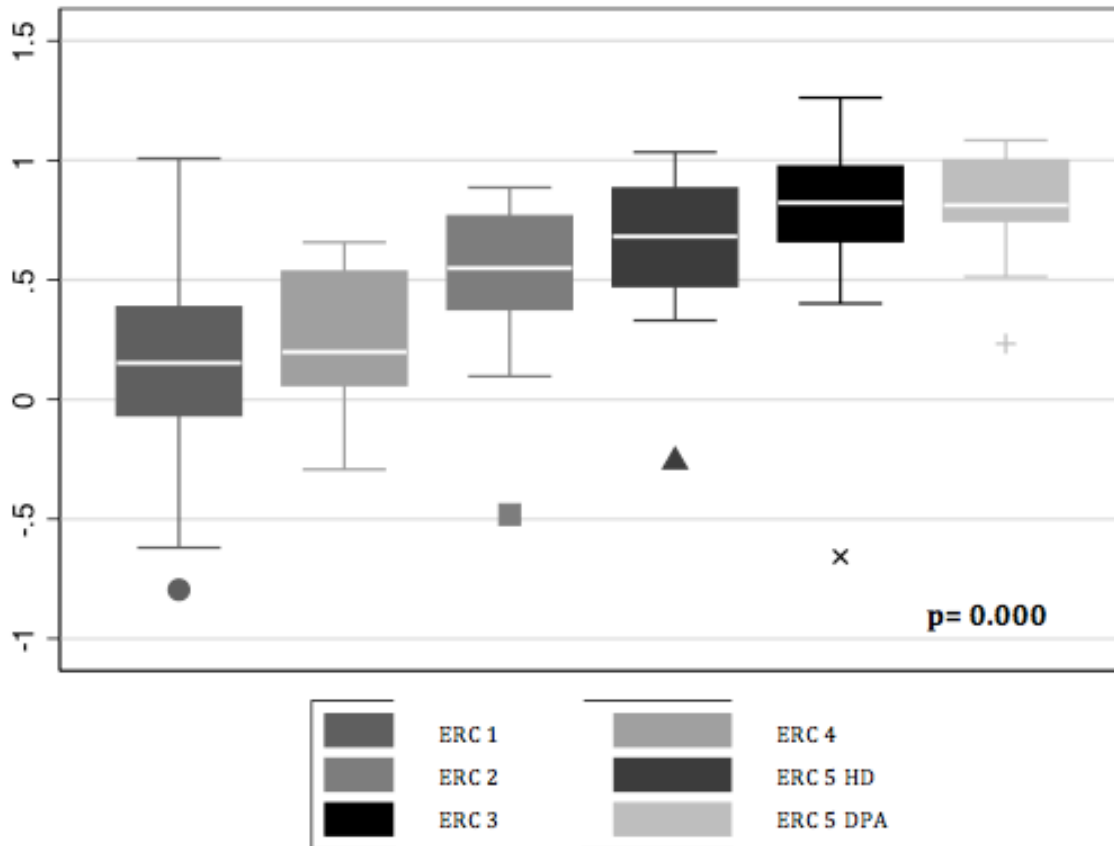


GRÁFICO 5. Niveles de DIENOS ($\mu\text{mol/L}$)

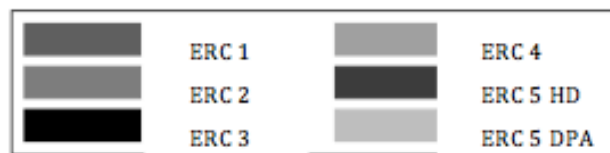
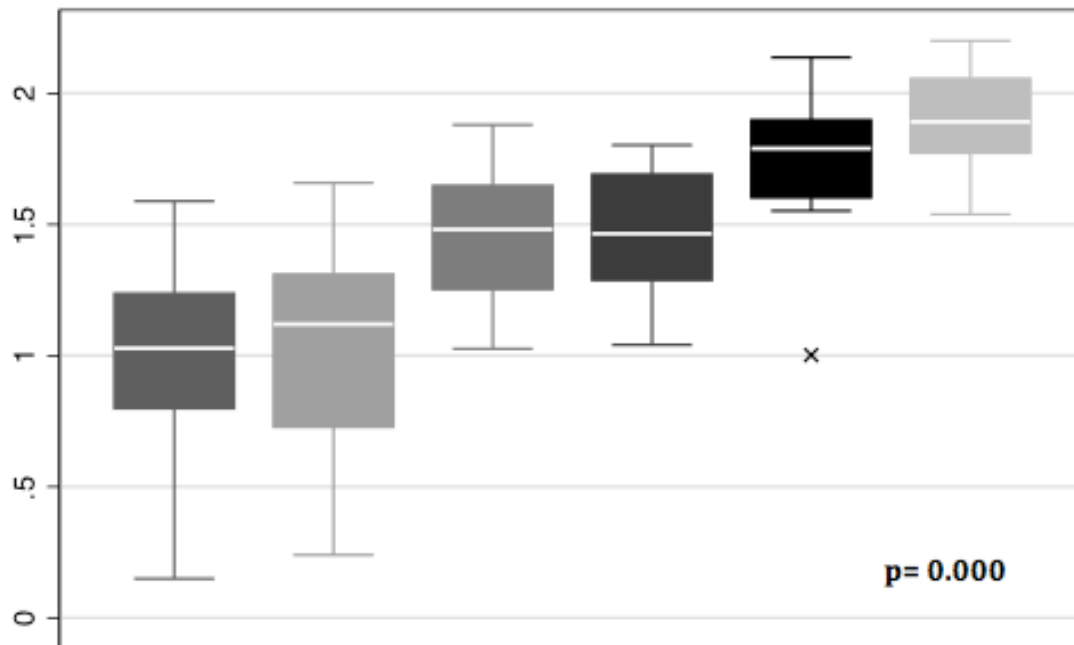


GRÁFICO 6. Niveles de MDA ($\mu\text{mol/L}$)

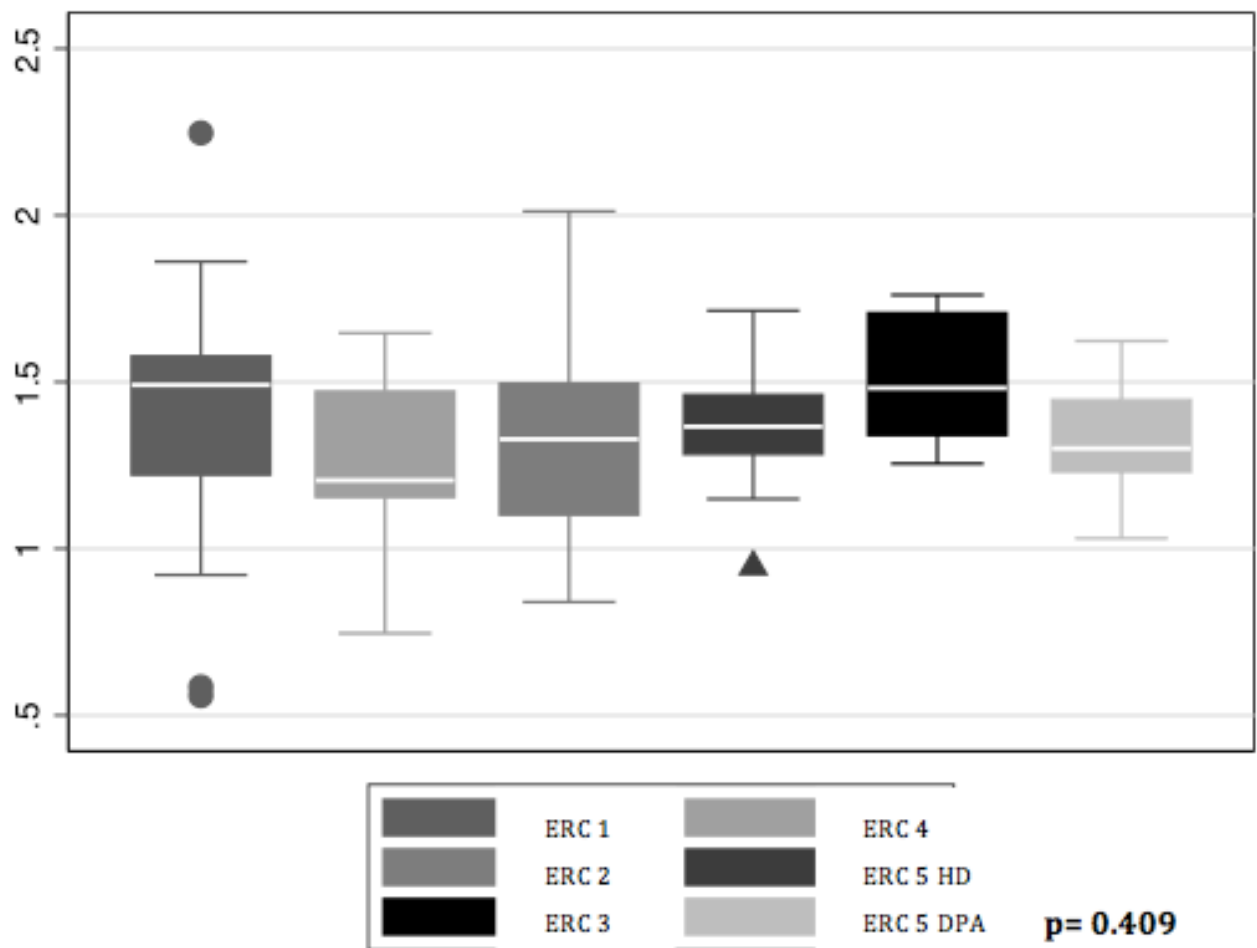


GRÁFICO 7. Niveles de AOPP's ($\mu\text{mol/L}$)

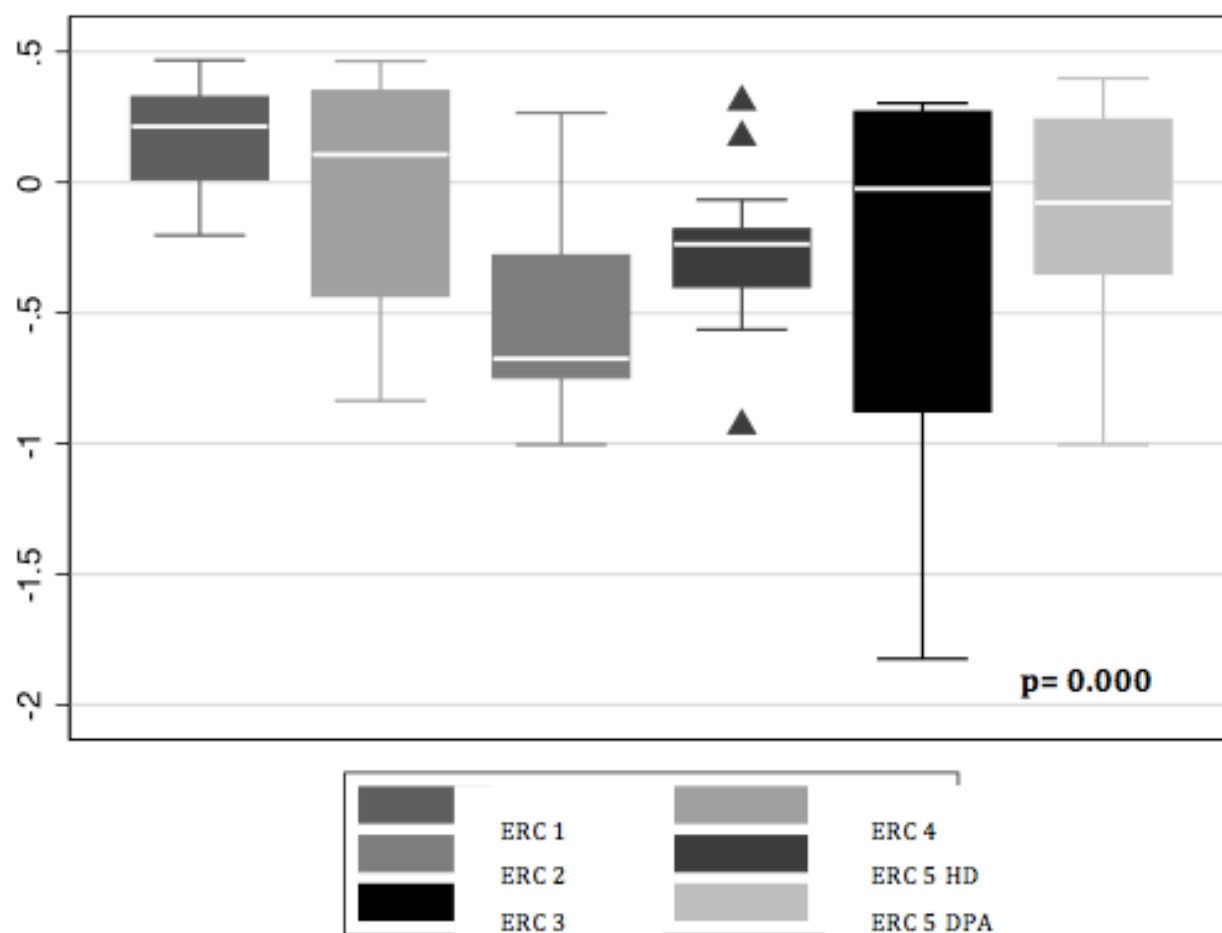
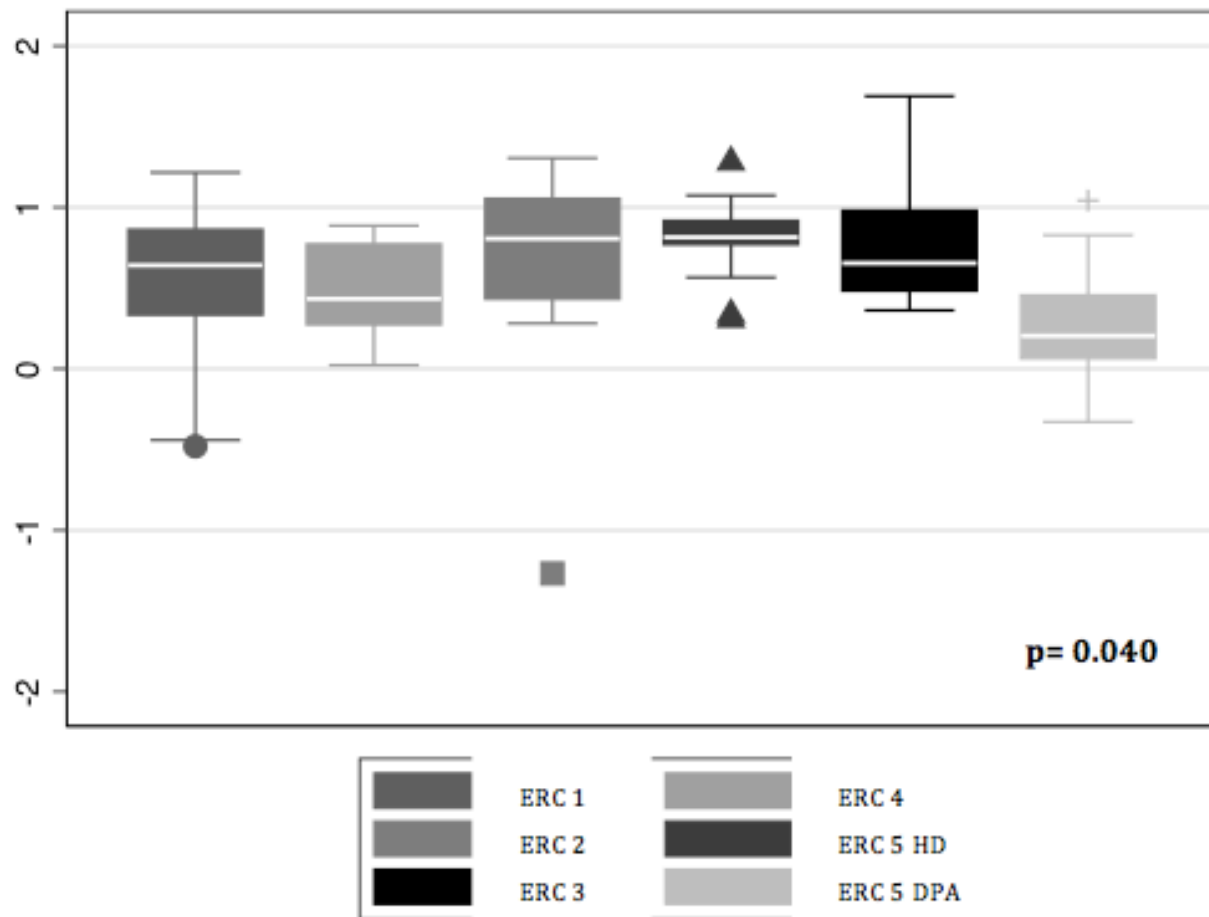


GRÁFICO 8. Niveles de NOx ($\mu\text{mol/L}$)



DISCUSIÓN

El estrés oxidativo está presente en los pacientes con enfermedad renal crónica, éste se produce como parte de un proceso de reparación tisular, mecanismo de defensa e inflamación, pero en situaciones patológicas como la uremia, la activación crónica de los procesos oxidativos contribuye al daño celular.

En condiciones metabólicas normales, debe existir un balance entre los eventos oxidantes, en donde hay producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y sistemas de defensa antioxidante y de reparación del daño oxidativo, esto mediante la homeostasis celular y regulación del estado redox. Cuando se pierde este balance ya sea por pérdida y/o disminución del sistema protector o por un aumento en la producción de las ERO o ambos eventos simultáneamente se dice que existe un estado de estrés oxidativo. (10,11)

En la enfermedad renal crónica se han descrito un aumento del estrés oxidativo y alteraciones metabólicas con capacidad de modificar la vía del óxido nítrico. (12,13) Las consecuencias del incremento del estrés oxidativo en pacientes con enfermedad renal crónica contribuyen a la morbimortalidad, así como también a la disfunción endotelial, aterosclerosis y complicaciones cardiovasculares. (17)

Kutchá et al. (18) compararon los marcadores de estrés oxidativo en pacientes adultos que se encontraban en terapia de hemodiálisis, diálisis peritoneal y tomaron como controles pacientes en estadio III y IV de la enfermedad renal, midieron los marcadores antes y después de la sesión de hemodiálisis, antes y después de la terapia de diálisis peritoneal y en pacientes en estadio III, IV después de ayuno prolongado (nocturno); encontrando que los pacientes en hemodiálisis no tuvieron diferencias estadísticamente significativas de la actividad de enzimas antioxidantes, a diferencia de nosotros en donde se observaron diferencias significativas en los tioles (Cuadro 6), presentando una disminución en el estadio 2 y aumenta progresivamente hasta el estadio 4, en donde alcanza el valor máximo, para disminuir en pacientes con hemodiálisis y diálisis peritoneal, observándose un nivel más bajo en pacientes con diálisis peritoneal vs. hemodiálisis. La superóxido dismutasa a pesar de no ser estadísticamente significativa, el comportamiento se observa estable entre el estadio del 1 al 4, y disminuye significativamente en estadio 5, con una reducción del 50% en pacientes con hemodiálisis y en diálisis peritoneal todavía se observa un menor % con respecto a los de hemodiálisis, lo que significa que a menor porcentaje, es mayor la actividad de la SOD.

Kutchá et al.(18) Refieren que comparado con los controles los pacientes con enfermedad renal crónica tienen niveles más altos de MDA y ox – LDL, ambos productos de la peroxidación lipídica. (18). Nuestros pacientes mantuvieron niveles promedio de LDL y MDA relativamente constantes en los diferentes estadios de la ERC, sin diferencias estadísticamente significativas, probablemente esto se deba a que el estudio comparado se realizó en pacientes

adultos, donde el apego y el estilo de vida influyen, nuestros pacientes en promedio se encontraban con IMC normal sano.

Los AOPP se ha propuesto como marcador relevante de daño oxidativo proteico, el cual probablemente esté asociado a un incremento del riesgo para desarrollar aterosclerosis en pacientes urémicos. Se ha visto que las AOPP no solo son marcadores de estrés oxidativo si no también se ha visto aceleración del proceso de estrés oxidativo. Kutcha et al.(18) encontraron actividad incrementada de las AOPP en pacientes urémicos prediálisis. A diferencia de lo que nosotros observamos, se encuentran niveles mayores en estadio 1 y 2, posteriormente descienden en estadio 3 y 4 , para luego incrementar en estadio 5 en DP y HD, siendo mayor el nivel para el grupo de hemodiálisis.

Daschner et al., mostraron el incremento en los niveles de MDA en un grupo de 10 pacientes pediátricos en HD y 11 niños en DP. (19) Si bien, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los 6 grupos, al comparar la mediana de los pacientes con hemodialisis vs. diálisis peritoneal se observa mayor con respecto a los primeros. Sin embargo los niveles encontrados en los pacientes en estadio I, fueron similares a la mediana de los pacientes con hemodiálisis.

El-shafei et al., estudiaron a un grupo de 20 pacientes pediátricos con ERC en HD comparado con 20 controles sanos. Encontraron que las concentraciones de TAC y MDA fueron más altas en el grupo de los de hemodiálisis comparado con los controles, así como también se encuentran elevados previo a las sesiones de hemodiálisis comparado con los niveles posteriores a ésta. La actividad de las enzimas antioxidantes (SOD, catalasa y glutatión peroxidasa) fueron significativamente más alta en los controles sano que en los pacientes con HD. (22) Las concentraciones en promedio de SOD permanecieron relativamente constantes, sin embargo se observa una disminución en el estadio 5, siendo mayor para los pacientes en diálisis peritoneal, donde se observa una disminución de la misma. Los niveles de MDA en promedio sin cambios significativos en los diferentes estadios.

Muchos estudios demuestran una correlación inversamente proporcional entre el MDA y concentraciones séricas de Hb en pacientes en hemodiálisis, sin embargo los niveles de hemoglobina de nuestros pacientes se mantuvieron relativamente estables y adecuados, únicamente se observa anemia leve en la mediana en los pacientes en estadio 5, siendo mayor los pacientes en diálisis peritoneal, y probablemente esa sea la razón por la cual no tuvimos cambios en los niveles de MDA.

Los pacientes anémicos presentan aumento de la frecuencia ventilatoria en el pico máximo de ejercicio porque la capacidad de transporte de oxígeno está limitada, implicando un metabolismo anaeróbico que lleva a la hipoxemia e isquemia, lo que llevaría a incrementos del HIF-1 alfa y TAC, sin embargo

pacientes en hemodiálisis, presentan disminución de hipoxia e incremento de pérdida de antioxidantes por disminución de los niveles de HIF-1 alfa y TAC, en compensación se elevan los niveles de VEGF para incrementar la entrega de oxígeno a los tejidos, por lo que sugieren realizar estudios longitudinales para establecer la relación entre los marcadores de hipoxia, estrés oxidativo y clínica de los pacientes con insuficiencia renal crónica en HD, particularmente con suplementos antioxidantes. (19)

En nuestro estudio la medición de las sustancias antioxidantes de los diferentes estadios de la ERC en niños, se observó una disminución de los niveles de SOD sobretodo en el estadio 5 en diálisis peritoneal, lo que se traduce en una actividad incrementada de la misma.

En cuanto a los marcadores de oxidación se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los AOPP's, dienos, AGES y óxido nítrico.

El nivel de óxido nítrico se encontró mayor en los estadios pre dialíticos 3 y 4, en los pacientes con hemodiálisis la mediana fue casi el doble con respecto a los pacientes con diálisis peritoneal.

Los productos tardíos de la peroxidación de proteínas, se observa una disminución del mismo en los estadios 3 y 4; para luego incrementar nuevamente y con respecto a diálisis vs. hemodiálisis, fue mayor nuevamente para los pacientes en HD.

Los Dienos incrementan progresivamente a medida que la ERC avanza a estadio terminal, siendo mayor para el grupo de diálisis peritoneal con respecto a la hemodiálisis. Del mismo modos los AGES incrementan progresivamente a medida que la ERC avanza a estadio terminal, pero en ésta ocasión se observa una mediana mayor en los pacientes con hemodiálisis.

CONCLUSIÓN

El antioxidante Tiol, se incrementa conforme progresa la enfermedad renal crónica, siendo el pico máximo en estadio 4 o prediálisis.

En el grupo de AOPPs, sí se observó diferencia significativa el estadio 1 con respecto al 3, 4 y hemodiálisis. Observándose como del 3 al 5 incrementan sus valores progresivamente.

En cuanto a los dienos, es donde se observó mayor diferencia significativa entre grupos, el estadio 1 con respecto al estadio 3, 4, diálisis y hemodiálisis. El estadio 2 contra el 3, 4 y diálisis peritoneal y hemodiálisis. El estadio 3 contra el estadio 5 en diálisis peritoneal y el estadio 4 con respecto al estadio 5 en diálisis peritoneal. Observándose como incrementan progresivamente a medida que la ERC avanza a estadio terminal, siendo mayor para el grupo de diálisis peritoneal con respecto a la hemodiálisis.

En el grupo de AGEs hubieron diferencias significativas entre 1 y los estadios 3,4 diálisis y hemodiálisis. El estadio 2 con respecto al estadio 5 en diálisis y hemodiálisis. Del mismo modos los AGES incrementan progresivamente a medida que la ERC avanza a estadio terminal, pero en ésta ocasión se observa una mediana mayor en los pacientes con hemodiálisis.

REFERENCIAS

1. National Kidney Foundation. **K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification.** *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: S1-S266.
2. KDIGO 2012. **Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.** *Kidney Int.* 2013;3(1):1-308
3. Luño J, García de Vinuesa S, Gómez-Campderá F, et al. **Factores predictivos en la progresión de la enfermedad renal.** *Nefrología* 1999;19:523-531.
4. Locatelli F, Vecchio L, Andrulli S, et al. **The role of the underlying nephropathy in the progression of renal disease.** *Kidney Int* 2000;S75:S49-S55.
5. Pope JC, Brock JW, Adams MC, et al. **How they begin and how they end: Classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT.** *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2018-2028.
6. Marcantoni C, Jafar TH, Oldrizzi L, et al. **The role of systemic hypertension in the progression of nondiabetic renal disease.** *Kidney Int* 2000;S75:S44-S48
7. Keane WF. **The role of lipids in renal disease: future challenges.** *Kidney Int* 2000;S75:S27-S31
8. Salahudeen AK. **Halting progression of renal failure: consideration beyond angiotensin II inhibition.** *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1871-1875.
9. Martínez-Castelao A, Górriz-Teruel JL, Bover-Sanjuán B, et al. **Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease.** *Nefrología.* 2014;34:243-62.
10. Laguna J, Piñoa E, Martínez-Montes F, et al. **Radicales libres y estrés oxidativo.** *Bioquímica de Laguna.* 6ª ed. 2009. P189-203.
11. Costa-Hong V, Bortolotto LA, Jorgetti V, et al. **La insuficiencia renal crónica parece ser un estado de aumento de estrés oxidativo.** *Arq Bras Cardiol* 2009;92(5):398-403)
12. Prichard S: **Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure.** *Am J Med Sci* 2003, 325: 209-213.
13. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, et al. **Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome.** *Nephrol Dial Transplant,* 2003.18: 1272-1280.
14. Autores. **Immune and Inflammatory role in renal disease.** *Compr Physiol.* 2013; 957-976
15. Rodríguez-Puyol et al., *Vascular Endothelium in Human Physiology and Pathophysiology,* 1996
16. Romeu, M., Nogues, R., Marcas, L. et al. **Evaluation of oxidative stress biomarkers in patients with chronic renal failure: a case control study.** *BMC Research Notes* 2010, 3:20
17. Locatelli, F., Canaud, B., Eckardt, E. et al. **Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome.** *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18: 1272–1280

18. Kuchta, A., Pacanis, A., Kortas-Stempak, B. et al. **Estimation of Oxidative Stress Markers in Chronic Kidney Disease.** *Kidney Blood Press Res* 2011;34:12–19
19. Hamed, E., El-Abaseri, T., Mohamed, A. et al. **Hypoxia and oxidative stress markers in pediatric patients undergoing hemodialysis: cross section study.** *BMC Nephrology* 2012, 13:136
20. Areses Trapote R, Sanahuja Ibáñez M.J, Navarro M. **Centros participantes en el REPIR II. Epidemiología de la enfermedad renal crónica no terminal en la población pediátrica española. Proyecto REPIR II.** *Nefrología* 2010;30(5):508-17
21. Rodríguez –Soriano J, Arant BS, Brodehl J, Normal ME. **Fluid and electrolyte imbalance in children with chronic renal failure.** *Am J Kidney Dis* 1986; 4:268-274.
22. El-Shafei, AM., El-Mashad,G., Azzam, A. et al. **Oxidative stress markers in children with end stage renal disease.** *Jpnephrology* 2014
23. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patient. 2005
24. González Rico M, Puchades MJ, García Ramón R, et al. **Effect of oxidative stress in patients with chronic renal failure.** *Nefrología.* 2006;26(2):218-25.
25. Yung LM, Leung FP, Yao X, et al. **Reactive oxygen species in vascular wall.** *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2006;6(1):1-19.
26. United States Renal Data System: <http://www.usrds.org/> (acceso, 23 de enero 2011).
27. Ojeda-Durán SA, Ortiz-López HH. **Trasplante renal.** *Nefrología Pediátrica. G, Gordillo Paniagua.* 2 ed. 543-563
28. Modaresi, A., Nafar, M., Sahraei, Z. **Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease.** *IJKD* 2015;9:165-79
29. Nagane, N.S., Ganu, J.V., Jagtap, P.E. **Study of oxidative stress in pre- and post-hemodialysis in chronic renal failure patients.** *Biomedical Research* 2013; 24 (4): 498-502.
30. Green, LC., Wagner, DA., Glogowski, J. et al. **Analysis of nitrite, nitrate and [15N] nitrate in biological fluids.** *Anal Biochem* 1982; 126: 131-8.
31. Gallardo JM. **Evaluación del sistema antioxidativo en el semen normal.** *Rev Invest Clin.* 2007;59(1):42-47.
32. Valenzuela A. **The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress.** *Life Sci* 1991;48:301-309.
33. Wade, CR., Van Rij AM. **Plasma thiobarbituric acid reactivity: Reaction conditions and the role of iron, antioxidants and lipid peroxy radicals on the quantitation of plasma lipid peroxides.** *LifeSci* 1988; 43: 1085-93.
34. Witko-Sarsat V, Friedlander MA, Capeillère-Blandin C, et al. **Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia.** *Kidney Int.*1996; 49: 1304-1313.
35. Witko-Sarsat V, Friedlander MA, Nguyen Khoa T, et al. **Advanced oxidation protein products (AOPP) as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure.** *J Immunol.* 1998; 161: 2524-2532.

36. Prieto P, Pineda M, Aguilar M. **Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: specific application to the determination of vitamin E.** *Anal Biochem.* 1999; 269:337-341
37. Centro Nacional para la prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción a la Salud. **Percentiles de IMC niños y niñas de 2 a 20 años.** [Http://www.cdc.gov/growcharts](http://www.cdc.gov/growcharts), 2000.
38. Lurbe E, et al. **Manejo de la hipertensión arterial en niños y adolescentes: recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión.** *Hipertens riesgo vasc.* 2010. doi:10.1016/j.hipert.2009.06.007
39. III CONSENSO NACIONAL PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON DISLIPIDEMIA. **Manejo integral de las dislipidemias en niños, niñas y adolescentes.** *Avances Cardiol* 2014;34 (Supl 2):S101-S108



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN DIFERENTES ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN NIÑOS

ANEXOS

1. Consentimiento informado
2. Carta de asentimiento.
3. Carta de bioseguridad.
4. Formato de recolección de datos
5. Percentiles de IMC en niños
6. Valores de presión arterial en niños
7. Valores de lípidos en niños

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Coordinación de Investigación en Salud

UMAE Pediatría – Nefrología Pediátrica.

Hospital de Especialidades

Unidad de Investigación en Enfermedades Nefrológicas

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO: “MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN DIFERENTES ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN NIÑOS”

F-CNIC-2016-197

Alejandra AGUILAR KITSU, Juan Manuel GALLARDO MONTOYA, Miguel VILLASIS KEEVER, Ana Alejandra ECHEVERRÍA SOLÍS y Patricia VALDEZ CABALLERO.

Propósitos del estudio

Estamos invitando a su hijo (a) participar en un estudio de investigación, el cual se llevará a cabo en el servicio de Nefrología de este hospital del IMSS, en este estudio queremos saber si algunas sustancias del suero de su hijo, llamadas marcadores de estrés oxidativo en niños con enfermedad renal crónica, tienen alguna relación con la progresión de la enfermedad. Estos resultados brindarán información para que en el futuro podamos modificar la forma que habitualmente se atienden a los pacientes como su hijo.

Su hijo (a) ha sido invitado (a) porque tiene enfermedad renal crónica y está en condiciones físicas apropiadas para que pueda participar.

En este estudio se espera la participación de al menos 50 niños con enfermedad renal crónica.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria, por lo que le solicitamos lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que considere necesarias antes de decidir si desea o no que participe su hijo (a).

Procedimientos

Si usted acepta que su hijo (a) participe, su hijo (a) tendrá que acudir en un ayuno para la toma de una muestra de sangre de 3 mL, lo cual corresponde a menos de 1 cucharadita. La sangre será extraída por un personal capacitado. El tiempo de la toma de la muestra aproximadamente tardará máximo 10 minutos.

Por otro lado tomaremos algunos datos de su expediente clínico.

Posibles riesgos y molestias

Las molestias que pudiera su hijo tener durante la toma de muestra de sangre son mínimas, puede sentir un poco de dolor o molestia; es probable que le pueda formar un pequeño moretón, que se reabsorberá en pocos días y sin consecuencias. Le informamos que el personal que toma la muestra tiene amplia experiencia en la toma de sangre en niños.

Posibles beneficios que recibirá al participar en este estudio

Este estudio no tiene un beneficio directo para su hijo (a). La participación de su hijo(a) es totalmente voluntaria por lo que no recibirá algún tipo de pago en efectivo o en especie por participar en este estudio, por su participación. Le reiteramos que es posible que los resultados beneficien a los niños y adolescentes con enfermedad renal crónica en el futuro.

[] No autorizo que se tome la muestra.

[] Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Participación o retiro

La participación dentro de la investigación es totalmente voluntaria. En el caso de ustedes o su hijo (a) decidan retirarse, puede hacerlo sin que ello afecte la atención médica que recibe en esta institución, su hijo (a) y su familia.

Privacidad y confidencialidad

La información que nos brinde de su hijo (a) como nombre, teléfono y dirección será guardada de manera confidencial y será sustituida por un número de folio. Se tendrá total respeto a su privacidad y de los resultados que se obtengan no se identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse: Dra. Alejandra Aguilar Kitsu (Servicio de Nefrología, Hospital de Pediatría. Tel 56276900 ext. 22510, correo-e: aleagkit@prodigy.net.mx; o con Dra. Alejandra Echeverría Solís. Horario: 8 a.m. a 2 p.m. de lunes a viernes.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx.

Declaración de consentimiento informado

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

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

Ciudad de México a: _____ de _____ del 2017.

Nombre y firma Madre o Tutor.

Nombre y firma Padre.

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

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

Dra. Alejandra Aguilar Kitsu.
Jefe del servicio de Nefrología

Dra. Ana Alejandra Echeverría Solís
Residente de 6to año de Nefrología Pediátrica

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que los padres firmaron esta carta de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

(Testigo 1)
Nombre, dirección, relación y firma

(Testigo 2)
Nombre, dirección, relación y firma

ANEXO 2. CARTA DE ASENTIMIENTO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
Coordinación de Investigación en Salud
UMAE Pediatría – Nefrología Pediátrica.
Hospital de Especialidades
Unidad de Investigación en Enfermedades Nefrológicas

CARTA DE ASENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO: “MARCADORES DE ESTRES OXIDATIVO EN DIFERENTES ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN NIÑOS” F-CNIC-2016-197

Alejandra AGUILAR KITSU, Juan Manuel GALLARDO MONTOYA, Miguel VILLASIS KEÉVER, Ana Alejandra ECHEVERRIA SOLIS y Patricia VALDEZ CABALLERO.

México, DF a _____ de _____ del 2017.

Nombre del paciente: _____



La enfermedad renal, genera diversos cambios en tu organismo.

Te estamos invitando a participar en un estudio en el que como tú, se incluirán otros 50 niños que tienen una enfermedad de sus riñones. Esta enfermedad nosotros los médicos la conocemos como enfermedad renal crónica.

La razón de este estudio es investigar algunas sustancias que están en la sangre, que pudieran modificarse de acuerdo a la función de los riñones.

Si aceptas participar en el estudio, te tomarán una muestra de sangre (3 mL = lo cual es menos de 1 cucharadita). Puedes sentir un poco de dolor o molestia al momento de la toma de la muestra y pudiera dejarte un moretón, que dura pocos días, y desaparece sin consecuencias. Pero trataremos de evitarlo ya que el personal que te tomará la muestra tiene experiencia en niños.



Te informamos que si tú lo deseas puedes no participar, aunque tus padres ya hayan firmado el consentimiento. Si no deseas participar, nadie se molestará contigo y continuaremos tu tratamiento como hasta ahora lo hemos ido haciendo.



Si tienes dudas o necesitas alguna aclaración del protocolo, plática en cualquier momento con nosotros.

Dra. Alejandra Aguilar Kitsu, Jefa del servicio de Nefrología Pediátrica y Dra. Ana Alejandra Echeverría Solís, residente de nefrología pediátrica.

Si aceptas participar en el estudio, por favor pon tu nombre:

Nombre del paciente.

ANEXO 3. CARTA DE IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
Coordinación de Investigación en Salud
UMAE Pediatría – Nefrología Pediátrica.
Hospital de Especialidades
Unidad de Investigación en Enfermedades Nefrológicas

MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN DIFERENTES ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN NIÑOS

F-CNIC-2016-197

Alejandra AGUILAR KITSU, Juan Manuel GALLARDO MONTOYA, Miguel VILLASIS KEÉVER, Ana Alejandra ECHEVERRIA SOLIS y Patricia VALDEZ CABALLERO.

Quien suscribe Dra. Alejandra Aguilar Kitsu, Jefa del Servicio de Nefrología Pediátrica, con número de matrícula 8144818, adscrito(a) al Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, hace constar que el protocolo titulado “**MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN DIFERENTES ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN NIÑOS**”, del cual es responsable, TIENE IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD debido a que se trabajará con:

(X) Material biológico infecto-contagioso: Muestras de sangre.

Asimismo, declara que conoce, ha leído y cumplirá las normas, reglamentos y manuales de bioseguridad que apliquen al proyecto:

- a. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud
- b. NOM-087-ECOL-SSA1-2002

También manifiesta que existe evidencia documental **auditable** de que:

- a. Se cuenta con los permisos y/o licencias oficiales que se requieran para llevar a cabo el trabajo propuesto.
- b. Las instalaciones de los laboratorios involucrados se encuentran en estado satisfactorio de operación y son adecuadas para llevar a cabo el trabajo propuesto.
- c. El equipo a utilizar se encuentra en estado satisfactorio de operación.
- d. Existen dispositivos personales de protección que se encuentran en estado satisfactorio de operación.
- e. Los involucrados en el proyecto, incluyendo a los estudiantes que participen en el mismo, han recibido la capacitación necesaria para trabajar con el material señalado anteriormente.
- f. Se mantendrán las condiciones adecuadas de instalaciones, equipo y personal durante el desarrollo del proyecto y que el protocolo se suspenderá en caso de haber alguna irregularidad.

Alejandra Aguilar Kitsu.
Jefa del Servicio de Nefrología Pediátrica

CODIGO _____

Datos demográficos

Sexo									
<input type="checkbox"/> 1). Masculino									
<input type="checkbox"/> 2). Femenino									
Edad (años cumplidos) _____									
Fecha de Nacimiento (día / mes / año)									
		/			/				
		/			/				

Antecedentes heredofamiliares

Sus padres han padecido de	Sus hermanas (os) han padecido de
1). Enfermedades cardiacas	1). Enfermedades cardiacas
<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
2). Hipertensión arterial	2). Hipertensión arterial
<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
3). Diabetes mellitus	3). Diabetes mellitus
<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
4). Enfermedades pulmonares	4). Enfermedades pulmonares
<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
5). Enfermedades renales	5). Enfermedades renales
<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
6). Tumores o cáncer	6). Tumores o cáncer
<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No

Diagnóstico etiológico de insuficiencia renal crónica:

Estadio de insuficiencia renal: _____

Velocidad de progresión (estadio/año): _____

Diálisis: _____

Hemodiálisis: _____

Medicamentos en el último mes (Dosis y frecuencia)

CODIGO _____

Antecedentes personales patológicos

<p>Tiempo de evolución desde el Dx por un médico: <input type="checkbox"/> 1). Menos de 2 años <input type="checkbox"/> 2) 2 a 4.11 años <input type="checkbox"/> 3). 5 a 9.11 <input type="checkbox"/> 4). 10 a 14.11 <input type="checkbox"/> 5). 15 a 19.11 <input type="checkbox"/> 6). más de 20 años</p>	<p>HTA <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No <input type="checkbox"/> 3) No sabe</p> <p><input type="checkbox"/> 1) HAS sin control <input type="checkbox"/> 2) HAS controlada</p> <p>Tiempo de evolución desde el Dx por un médico: <input type="checkbox"/> 1). Menos de 2 años <input type="checkbox"/> 2). 2.1 a 4.11 <input type="checkbox"/> 3). 5 a 9.11 <input type="checkbox"/> 4). 10 a 14.11 <input type="checkbox"/> 5). 15 a 19.11 <input type="checkbox"/> 6). + de 20</p>	<p>Hipercolesterolemia <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No <input type="checkbox"/> 3) No sabe</p> <p><input type="checkbox"/> 1) Si, sin tratamiento <input type="checkbox"/> 2) Si, con tratamiento</p> <p>Tiempo de evolución desde el Dx por un médico _____ años</p>
<p>1). Bajo peso al nacimiento <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No 2). Prematurez. <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No ___SDG 3). Infecciones sistémicas <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No 4). Infecciones urinarias recurrentes <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No __Número 5). Litiasis renal <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No 6). Obstrucción de las vías urinarias bajas <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No 7). Fármacos nefrotóxicos <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No 8). Incontinencia urinaria <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p>	<p>1). Proteinuria normal. <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No 2) Proteinuria significativa. <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No 3) Proteinuria nefrótica. <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No 4) Proteinuria masiva. O <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Ip/cr: normal <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Ip/cr: significativa. <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Ip/cr: nefrótica <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p> <p>Tiempo de evolución desde el Dx por un médico _____ años</p>	<p>Hiperuricemia <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Tiempo de evolución desde el Dx por un médico _____ años</p> <p>Enfermedades autoinmunes: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Tiempo de evolución desde el Dx por un médico _____ años</p>

CODIGO _____

Exploración física

P. Arterial Sistólica (mmHg) [][][].[]	Estatura (cm) [][][].[]	Valoración nutricional: [] Desnutrición. [] Normal [] Sobrepeso [] Obeso
P. Arterial Diastólica (mmHg) [][][].[]	Peso (kg) [][][].[]	
Hipertensión arterial: [] Si [] No	IMC (kg/m2) [][][].[]	
Presión arterial alta normal: [] Si [] No	T/E % [][][].[]	
	P/E % [][][][].[]	
	P/T % [][][][].[]	

CODIGO _____

Datos de laboratorio

Hemoglobina [][][] . [][] g/dL	Transaminasa oxalecetica (AST, TGO) [][][] . [][] U/L
Hematocrito [][] . [][] %	Transaminasa piruvica (ALT, TGP) [][][] . [][] U/L
Glucosa sérica [][][] . [][][] mg/dL	Deshidrogenasa láctica [][][] . [][][] U/L
Urea [][][] . [][][] mg/dL	Fosfa Alca [][][] . [][][] U/L
Ac. Úrico [][][] . [][][] mg/dL	Sodio [][][] . [][][] mEq/L
Creatinina [][][] . [][][] mg/dL	Potasio [][][] . [][][] mEq/L
Colesterol [][][] . [][][] mg/dL	Cloro [][][] . [][][] mEq/L
HDL - C [][][] . [][][] mg/dL	Calcio [][][] . [][][] mg/dL
LDL - C [][][] . [][][] mg/dL	Fosforo [][][] . [][][] mg/dL
VLDL mg/dL	Magnesio [][][] . [][][] mg/dL
Triglicéridos [][][] . [][][] mg/dL	PTH pg/dl
Proteínas totales [][][] . [][][] mg/dL	PCR ng/dl
Albúmina [][][] . [][][] mg/dL	
% saturación transferrina.....	
Ferritina	
Gasometría (pH/pCO2/HCO3):	

CODIGO _____

Datos de laboratorio

EGO Prot Urin 24 h [] [] [] . [] [] mg/dL Creatinina [] [] [] . [] [] mg/dL Volumen [] [] [] . [] [] mg/dL Vol/min. Dep Creat [] [] [] . [] [] mg/dL Glucosa [] Si [] No Hematuria [] Si [] No	EOx AGEs [] [] [] . [] [] UAF MDA [] [] [] . [] [] uM NOx [] [] [] . [] [] uM AOPP [] [] [] . [] [] uM H2O2 [] [] [] . [] [] uM Carbonilos [] [] [] . [] [] uM DC [] [] [] . [] [] uM/L AOx GSH [] [] [] . [] [] mM Vit C [] [] [] . [] [] mg/dL Ac. Úrico [] [] [] . [] [] mg/dL SOD [] [] [] . [] [] UI
USG renal:	

Nombre, y firma de quien llena este formulario	
--	--

ANEXO 7. Valores de presión arterial sistólica ambulatoria y presión arterial diastólica ambulatoria (sistólica/diastólica) para uso clínico, según la edad.

Edad (años)	Niños						Niñas					
	Día			Noche			Día			Noche		
	75	90	95	75	90	95	75	90	95	75	90	95
5	116/76	120/79	123/81	99/59	103/62	106/65	114/77	118/80	121/82	100/61	105/66	108/69
6	116/76	121/79	124/81	100/59	105/63	108/66	115/77	120/80	122/82	101/61	106/65	110/68
7	117/76	122/80	125/82	101/60	106/64	110/67	116/77	121/80	123/82	102/60	107/65	111/67
8	117/76	122/80	125/82	102/60	108/64	111/67	117/76	122/80	124/82	103/60	108/64	112/67
9	118/76	123/80	126/82	103/60	109/64	112/67	118/76	122/80	125/82	103/59	109/64	112/67
10	119/76	124/80	127/82	104/60	110/64	113/67	119/76	123/79	126/81	104/59	110/64	113/67
11	121/76	126/80	129/82	105/60	111/64	115/67	120/76	124/79	127/81	105/59	110/63	114/66
12	123/76	128/80	132/82	107/60	113/64	116/67	121/76	125/80	128/82	105/59	110/63	114/66
13	126/76	131/80	135/82	109/60	115/64	119/67	122/77	126/80	129/82	106/59	111/63	114/66
14	129/77	134/80	138/82	112/61	118/64	121/67	123/77	127/80	130/82	106/59	111/63	114/65
15	132/77	137/81	141/83	114/61	120/64	123/66	124/77	128/80	130/82	107/59	111/63	114/65
16	135/78	140/81	144/84	117/61	123/64	126/66	124/77	129/80	131/82	107/59	111/63	114/65

*Los valores se muestran en mmHg.

Valores de presión arterial sistólica ambulatoria y presión arterial diastólica ambulatoria (sistólica/diastólica) para uso clínico, según la talla.

Talla (cm)	Niños						Niñas					
	Día			Noche			Día			Noche		
	75	90	95	75	90	95	75	90	95	75	90	95
120	116/77	122/80	125/82	99/58	103/61	106/63	114/77	118/80	120/82	99/60	103/63	106/65
125	117/76	122/80	125/82	100/58	105/61	108/63	115/77	119/80	121/82	100/60	104/63	107/66
130	117/76	122/80	126/82	101/59	106/62	110/64	116/76	120/80	122/82	101/59	106/63	108/66
135	117/76	123/80	126/82	102/59	108/63	111/65	116/76	120/80	123/82	102/59	107/63	109/66
140	118/76	123/80	126/82	104/60	109/63	113/65	117/76	121/80	124/82	103/59	108/63	110/66
145	119/76	124/79	127/81	105/60	111/64	114/66	118/76	123/80	125/82	103/59	109/63	112/66
150	120/76	125/79	128/81	106/60	112/64	116/66	119/76	124/80	127/82	104/59	110/63	113/66
155	122/76	127/79	130/81	107/60	113/64	117/66	121/76	125/80	128/82	106/59	111/63	114/66
160	124/76	129/79	133/81	108/60	114/64	118/66	122/76	126/80	129/82	106/59	111/63	114/66
165	126/76	132/80	135/82	110/60	116/64	119/66	123/77	127/80	130/82	107/59	112/63	114/66
170	128/77	134/80	138/82	112/61	117/64	121/66	124/77	128/80	131/82	108/61	112/67	115/71
175	130/77	136/81	140/83	113/61	119/64	122/66	125/78	129/81	131/82	109/59	113/63	115/66
180	132/77	138/81	142/83	115/61	120/64	124/66	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
185	134/78	140/81	144/84	116/61	122/64	125/66	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D

N/D: no disponible.

*Los valores se muestran en mmHg.

Anexo 8. Niveles de Lípidos en niños y adolescentes de 2 a 19 años.

Clasificación de cifras de lípidos en niños y adolescentes de 2 a 19 años, según las recomendaciones de AHA ⁽⁷⁾, AAP ⁽⁸⁾ y NHLBI ⁽⁹⁾ (mg/dL)

Categoría	Aceptable	Intermedio	Inaceptable
CT	<170	170-199	≥200
CT no HDL	<120	120-144	≥145
LDL-C	<110	110-129	≥130
HDL-C	>45	35-45	<35
Triglicéridos			
0-9 años	<75	75-99	≥100
10-19 años	<90	90-129	≥130
ApoB	<90	90-109	≥110
ApoA1	>120	110-120	<110

CT: Colesterol total, C-LDL: Partículas de colesterol de baja densidad, TG: Triglicéridos, C-HDL: Partículas de colesterol de alta densidad, C-no HDL: Colesterol no incluido en partículas de colesterol de alta densidad