

# Enfermedad renal crónica y compromiso cardiovascular: rol de la hipertensión, adecuación de la diálisis y metabolismo calcio-fósforo

Francisco Cano<sup>1,2</sup> y Felipe Falcón<sup>3</sup>

1. Departamento Pediatría Oriente. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

2. Hospital Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

3. Becado de Nefrología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

## RESUMEN

La enfermedad cardiovascular (ECV) ha sido reconocida como la principal causa de muerte en la enfermedad renal crónica (ERC), con especial impacto en los pacientes en diálisis crónica. Los factores clásicos de riesgo cardiovascular se encuentran amplificados en estos pacientes debido a las especiales condiciones del ambiente urémico.

La muerte por causa cardiovascular —hasta 100 veces más alta en adultos jóvenes entre 25 y 34 años, si se compara con la población general, y hasta 1000 veces superior en edad pediátrica— se debe a los múltiples factores que confluyen en la ERC, como son la hipertensión arterial, anemia, dislipidemia, acidosis metabólica, estrés oxidativo e inflamación crónica, entre otros, sumados al efecto de medicamentos tales como los esteroides, anticalcineurínicos, inmunosupresores, y a factores propios de la enfermedad renal como la sobrehidratación y la pérdida de la función residual, todo lo cual conforma una tormenta perfecta que genera un fenotipo de hipertrofia ventricular izquierda, calcificación vascular y malnutrición, característicos del paciente urémico desde sus primeras etapas de vida.

En esta revisión se aborda la etiopatogenia de los factores de riesgo cardiovascular más importantes en la ERC pediátrica: la hipertensión arterial, su prevalencia, clasificación y actual diagnóstico mediante monitoreo ambulatorio; la hipertrofia ventricular izquierda como órgano blanco del estado hipertensivo, de la pérdida de la función renal residual, de una diálisis inadecuada y de los trastornos del metabolismo fosfocálcico; su correcto diagnóstico mediante el índice de masa ventricular izquierda (IMVI); y la calcificación vascular como consecuencia de la enfermedad mineral ósea y del desbalance de los factores promotores e inhibidores de ese proceso en el ambiente urémico.

Solo el manejo preventivo basado en un detallado conocimiento de los factores analizados podrá revertir las alarmantes cifras de mortalidad por ECV en los pacientes portadores de ERC.

## Palabras clave:

Enfermedad renal crónica, diálisis, riesgo cardiovascular, hipertensión arterial, adecuación de la diálisis, enfermedad mineral ósea, calcificación vascular.

## Abreviaturas:

ECV: Enfermedad cardiovascular  
ERC: Enfermedad renal crónica  
VI: Ventrículo izquierdo  
IMVI: Índice de masa ventricular izquierda  
HVI: Hipertrofia ventricular izquierda  
HTA: Hipertensión arterial  
FRR: Función renal residual  
HD: Hemodiálisis  
DP: Diálisis peritoneal  
FG: Filtración glomerular  
PA: Presión arterial  
PAS: Presión arterial sistólica  
PAD: Presión arterial diastólica  
MAPA: Monitoreo ambulatorio de presión arterial  
FRR: Función renal relativa  
DPCA: Diálisis peritoneal continua ambulatoria  
FGF23: Factor fibroblástico 23  
DPA: Diálisis automatizada

## Correspondencia:

Email: fcanosch@gmail.com

Recibido: 3/2/23. Aceptado: 7/2/23

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en la enfermedad renal crónica (ERC) en la edad adulta, con tasas hasta 1000 veces más altas que la población general; sin embargo, los mecanismos etiopatogénicos se hallan presentes desde etapas tempranas de la enfermedad. Entre los principales factores que explican la alta mortalidad se encuentran la hipertensión arterial (HTA), la anemia, la dislipidemia, la inflamación crónica, medicamentos como eritropoyetina, anticalciuréticos y corticoides, y en etapa de diálisis, la pérdida de la función renal residual (FRR) y la sobrehidratación, todos los cuales determinan un daño cardiovascular expresado básicamente por una hipertrofia ventricular izquierda (HVI), que a su vez es un factor de riesgo independiente de daño cardiovascular, que requiere una especial supervisión en estos pacientes<sup>1-6</sup>.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y DIÁLISIS

La elevada prevalencia de HTA en pacientes portadores de ERC y en diálisis ha sido demostrada en una serie de estudios epidemiológicos. En la práctica clínica se ha definido como hipertensión ambulatoria sistólica o diastólica un valor  $>p95$  para edad y sexo<sup>7</sup>, lo que para pacientes en hemodiálisis (HD) significa un 70-84 %, y para PD, una cifra de 68-81 % de HTA, según diversos estudios, unos rangos que contrastan con la prevalencia informada en población pediátrica sana, de un 3,5 %<sup>3,8-13</sup>.

Halbach *et al.*<sup>10</sup>, en un estudio de corte transversal, evaluaron pacientes de entre 1-21 años, 1183 en HD y 2264 en diálisis peritoneal (DP), provenientes de la base de datos NAPRTCS. La prevalencia de HTA a los 6 meses del inicio de la diálisis fue del 68 %; el 60 % estaba recibiendo medicamentos antihipertensivos. Los autores destacan el hecho de que un 34 % de los pacientes presentaba PAS  $>p90$  y no recibía tratamiento antihipertensivo, algo que refleja una falta de oportunidad en el diagnóstico y manejo del daño cardiovascular en ERC, el cual, como se ha demostrado, se inicia precozmente en la ERC pediátrica, mucho antes de alcanzar etapas terminales y terapias de reemplazo.

Matteuci M. *et al.*<sup>14</sup> evaluaron 156 pacientes pediátricos de entre 3-18 años portadores de ERC estadio 2-4. Compararon los ecocardiogramas con un grupo control de 133 niños sanos usando el índice de masa ventricular izquierdo (IMVI) ajustado por talla<sup>2,7</sup>. Estos autores mostraron que un 43 % de los pacientes ya presentaban diferentes patrones de HVI a tempranas etapas de falla renal crónica, con porcentajes que aumentaban en la medida que progresaba el daño renal. Una observación de gran interés en este estudio es que la HVI se correlacionó positivamente con el índice de masa corporal y la fosfatemia, y negativamente con la edad, la hemoglobina y la filtración glomerular (FG).

En pediatría, la HTA ha sido clásicamente definida por el Cuarto Reporte en Hipertensión del National Institute of Health 2004<sup>7</sup>, que actualizó un informe previo de 1997, en el que se indica que la HTA corresponde al promedio de presión sistólica (PAS) y/o diastólica (PAD) mayor o igual al percentil 95 para edad, sexo y talla, controlado en 3 ocasiones. El Cuarto Reporte incluyó tablas para percentiles de presión arterial (PA) p50-90, 95 y 99, ajustados para sexo, edad y percentil de talla. En esa versión se definió como prehipertensión una PA entre el p90 y p95, y para adolescentes, cualquier valor  $>120/80$  mmHg. Igualmente se definió que una PA  $>p95$  en el control ambulatorio en clínica, con normotensión fuera del ambiente médico, correspondía a una hipertensión de delantal blanco o bata blanca, y se recomendó en esos casos el estudio con monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) para precisar el diagnóstico. Se han introducido cambios sucesivos en revisiones posteriores, que incluyen las Guías MAPA 2008 de la American Heart Association (AHA)<sup>15</sup> y la Guía de la Academia Americana de Pediatría (AAP) 2017<sup>16</sup>, que definió estados de PA elevada, estadio 1 y estadio 2, asimilando puntos de corte de adultos para mayores de 13 años, y que, en una importante diferencia con respecto al Cuarto Reporte, presenta tablas que no incluyen población pediátrica con sobrepeso y obesidad, y sugiere el uso ampliado del monitoreo ambulatorio para diagnóstico y manejo, en línea con el anterior reporte 2014 de la AHA<sup>17</sup>, que presenta una tabla de categorías de PA basada en una combinación de PA clínica (*office* BP) y ambulatoria (MAPA), con categorías que incluyen HTA de delantal blanco, prehipertensión, hipertensión enmascarada, hipertensión ambulatoria e hipertensión ambulatoria severa. Finalmente estas categorías se han simplificado y se ha definido un rol significativo del MAPA en pediatría en el Reporte 2022 de la AHA<sup>18</sup>, que presenta una clasificación sintetizada de categorías de PA normal, delantal blanco, HTA enmascarada y HTA ambulatoria. Se mantienen como tablas de referencia de percentiles la data normativa de Wulh *et al.*<sup>19</sup> del año 2002, se asimilan los valores de corte de PA en adolescentes a los valores de población adulta de la Guía de la AAP de 2017<sup>16</sup>, y se destaca que, a diferencia de los reportes previos, el diagnóstico por MAPA debe ser considerado como un procedimiento clínico de rutina en el diagnóstico y manejo de los pacientes pediátricos en riesgo de HTA. Esta última definición afecta especialmente a los pacientes portadores de ERC, que presentan todos los factores de riesgo enumerados previamente.

La importancia del MAPA para el oportuno diagnóstico de HTA, y la elevada prevalencia de HTA en ERC en edad pediátrica, ha sido confirmada en numerosos estudios<sup>18,20-26</sup>. Un reciente reporte con 456 pacientes pediátricos ERC 3-5 que analizó datos del Estudio 4C (*Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease Study*)<sup>27</sup> evaluó la prevalencia de HTA diurna y nocturna aisladas, así como su asociación con la morfología y la función cardiovascular, la velocidad de onda de pulso carotídea, el grosor íntima-media carotídea (GIMC) y la HVI. En el grupo estudiado se encontró HTA mantenida en un 18,4 %, HTA nocturna en

un 13,4 % y HTA diurna en un 3,7 % de los pacientes; 326 de ellos fueron catalogados de normotensos en una evaluación clínica aislada; sin embargo, dentro de este grupo solo el 75 % tuvo un MAPA normal, mientras que el 25 % presentaba HTA diurna, nocturna o mantenida en el monitoreo de 24 h. La medición de parámetros cardiovasculares en el grupo con HTA mantenida mostró valores significativamente elevados frente a los de pacientes con un MAPA normal; y en aquellos con HTA nocturna, la velocidad de onda de pulso carotídea y el grosor GIMC estuvieron significativamente alterados, mostrando el daño vascular asociado a la HTA en pacientes portadores de ERC hipertensos. En el análisis multivariado, la HTA nocturna se asoció significativamente con HVI y daño vascular.

No existen datos en niños sanos sobre la prevalencia de HTA nocturna y su impacto en el estado CV. Sin embargo, la evidencia en adultos es categórica sobre la relación de HTA nocturna y riesgo CV<sup>28,29</sup>, como mostró un metaanálisis de 3657 pacientes, donde los que eran hipertensos nocturnos mostraron una significativa diferencia en la masa ventricular izquierda y el grosor de GIMC<sup>30</sup>.

## COMPROMISO CARDIOVASCULAR EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En ERC pediátrica, las variables cardiovasculares de pronóstico final (tales como son en adultos el infarto del miocardio, los accidentes vasculares y la muerte) tienen una muy baja incidencia. Esto requiere el uso de parámetros intermedios, entre los cuales destacan la HVI y el daño vascular de la GIMC, predictores tempranos de los desenlaces en población adulta.

El tiempo de evolución de la ERC es uno de los factores más importantes en el desarrollo de la calcificación vascular (como se detalla en la sección de enfermedad mineral ósea), un daño que solo tiene una dirección, ya que no existen mecanismos de curación o regresión para el daño vascular<sup>31</sup>. Entre los parámetros intermedios más importantes para evaluar el riesgo CV en diálisis pediátrica se encuentra el IMVI, que informa sobre la HVI, consecuencia directa de la HTA y del daño vascular.

El Cuarto Reporte en HTA destacó la importancia de la medición del IMVI, fundamentado en que la masa del VI guarda relación directa con la PA<sup>32</sup> y que existe relación directa de la HVI con los desenlaces en población adulta. Armstrong *et al.*, en una extensa revisión de la evidencia sobre masa ventricular izquierda como factor predictor del riesgo CV en población adulta, encontraron en 26 estudios que la masa del VI y el IMVI fueron factores predictores de desenlace cardiovascular, como enfermedad coronaria, infarto o muerte<sup>33</sup>. Dada la evidencia demostrada entre HVI y eventos CV en adultos, Daniels *et al.*<sup>34</sup> evaluaron 130 pacientes hipertensos entre 6-23 años, de los cuales solo el 45 % presentó un IMVI normal, definido por los autores como  $<51 \text{ g/m}^{2.7}$ . Lo cual, en una población de niños con ERC, se encuentra aumentado sustancialmente<sup>1-4</sup>, representando un importante riesgo cardiovas-

cular en el futuro<sup>33</sup>. El registro del International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPN) mostró que, en 471 pacientes, un 30 % presentaban HVI concéntrica; un 18 %, HVI excéntrica; y un 26 %, signos de remodelación concéntrica del VI, mientras que solo un 26 % mostró un VI normal<sup>35</sup>.

En pediatría, la evaluación de geometría cardíaca se realiza tradicionalmente mediante ecocardiografía, herramienta que permite estimar la masa ventricular izquierda. En el niño en crecimiento, el corazón experimenta un desarrollo en su masa acorde al tamaño corporal, con una relación directa a la masa magra corporal, razón por la que no es posible establecer una fórmula única para calcular la masa ventricular izquierda. Por ello se hace necesario el uso de un índice alométrico que corrija la fórmula para el cálculo del IMVI de acuerdo con el aumento de la masa magra con la edad. Dado que la medición de la masa magra para calcular el IMVI no es aplicable en la rutina clínica, se requiere reemplazar este parámetro por un equivalente, habiéndose usado la superficie corporal, la cual, sin embargo, al depender del peso y la talla, lleva al sobrediagnóstico de la HVI en individuos con sobrepeso u obesidad. Para corregir ese sesgo, se ha definido en clínica que la correlación de la MVI con la talla, elevada esta última a un índice alométrico de 2,7 (talla<sup>2.7</sup>), permite estimar el IMVI a lo largo de la edad pediátrica (IMVI: g (gramos) \* talla<sup>2.7</sup>)<sup>36</sup>. Esta fórmula se ha aplicado regularmente en niños de entre 6-17 años, con el valor de 38,6 g/m<sup>2.7</sup>, definiendo el percentil 95 para población normal<sup>7</sup>. Khoury *et al.*<sup>37</sup>, por otra parte, han introducido un importante concepto para población pediátrica, y en particular para los pacientes con ERC, generando tablas que permiten calcular los percentiles de MVI/IMVI por edad para la talla o edad-talla, sustituyendo la edad cronológica del paciente por la edad-talla (edad de un niño de talla similar, creciendo en su percentil 50). Esto permite disminuir el sobrediagnóstico de HVI, como se describe en el registro de IPPN, que evaluó la prevalencia de HVI en ERC pediátrica comparando las respectivas fórmulas para un paciente dado, determinando que el cálculo de MVI por edad cronológica en la población estudiada era de un 64 % *vs.* un 41 % al calcular por edad-talla<sup>5</sup> (Figura I). En un estudio piloto en 26 niños de etnia latina portadores de ERC en DP, confirmamos que el cálculo de IMVI por edad cronológica sobrestima la HVI, donde un 56 % presentó HVI usando IMVI calculado por edad cronológica *vs.* un 46 % al corregir la edad para la talla según Khoury<sup>38</sup>, evitando el sesgo que implica el retraso de crecimiento en ERC pediátrica.

## DIÁLISIS PERITONEAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

En población pediátrica en diálisis, uno de los factores más importantes para el control de la PA y la prevención del daño CV es la administración de una diálisis adecuada que permita mantener el equilibrio entre el peso seco y la función renal relativa (FRR). La sobrecarga crónica de volumen en adultos, tendencia natural de la falla renal oligoanúrica, se ha relacionado directamente con mortalidad. Zoccali *et al.*<sup>39</sup> estudiaron la sobrecarga de volumen

en adultos en HD en más de 39 000 pacientes mediante bioimpedanciometría. Para todas las categorías de PAS en que los pacientes fueron agrupados, en el análisis multivariado la sobrecarga de volumen a 1 año de seguimiento se relacionó directamente con el riesgo de muerte, como variable independiente frente a otros factores de riesgo, como enfermedad coronaria y HTA *per se*. En otro estudio en adultos, Ates *et al.*<sup>40</sup> evaluaron la supervivencia en DP de acuerdo con la sobrecarga de volumen y de sodio en 4 subgrupos de pacientes, demostrando que la mayor sobrecarga de volumen y de sodio eran factores independientes que definían la mortalidad.

La depuración y la ultrafiltración en DP pediátrica son parámetros críticos para evitar la sobrecarga de volumen y uremia, que con el transcurso del tiempo llevarán inevitablemente a HTA, hipertrofia miocárdica, daño vascular y mortalidad. Para ello, los parámetros de adecuación como dosis de diálisis (Kt/V) y capacidad de transporte peritoneal deben ser evaluados periódicamente.

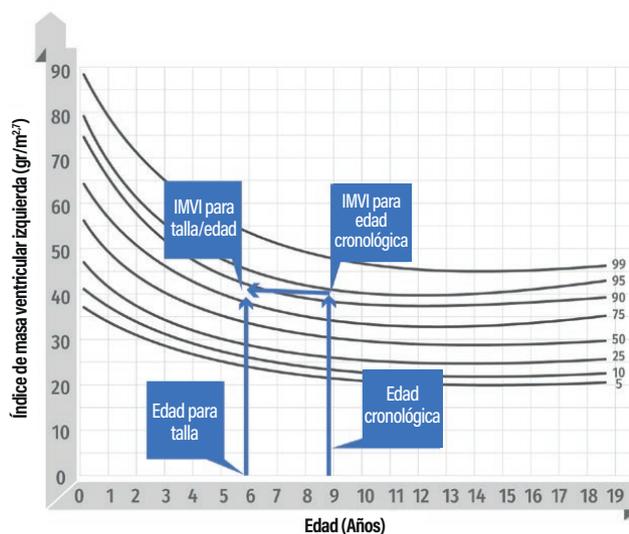
El transporte peritoneal se realiza por difusión, dependiente del gradiente de concentración entre 2 compartimientos, convección, secundaria a la presión hidrostática, y ósmosis, mecanismo dependiente de la presión osmótica para el transporte de agua libre. El endotelio capilar de la membrana peritoneal es la estructura que define este transporte, y consta de 3 tipos de poros, propuestos por Rippe<sup>41</sup>: poros pequeños (90-95 % del total), radio 40-50 ángstroms, correspondiente a los espacios entre células endoteliales, responsables del 50-60 % de la ultrafiltración; poros ultrapequeños (1-2 %), 2-4 ángstroms, co-

rrespondiente a acuaporinas tipo 1, responsables del 40-50 % de la ultrafiltración, que transportan agua libre bajo el efecto del gradiente osmótico de glucosa, con un coeficiente de reflexión que alcanza el 100%; y poros grandes (5 %), 250 ángstroms, ubicados en el espacio interendotelial venular, importantes en el transporte convectivo de macromoléculas. La depuración y ultrafiltración dependerán así de las características de la membrana peritoneal, operando a través de estos 3 tipos de poros, por lo cual se requiere caracterizar el tipo de transportador en cada paciente.

En 1987, Twardowski *et al.*<sup>42</sup> desarrollaron una prueba para evaluar la capacidad de transporte del peritoneo, el «test de equilibrio peritoneal» (*Peritoneal Equilibration Test*, PET), que se basa en la velocidad con que se equilibran las concentraciones de creatinina y glucosa entre el plasma y la solución de diálisis, catalogando a los pacientes, según la velocidad de transporte, en 4 grupos: alto, medio-alto, medio-bajo y bajo transportador<sup>43</sup>. Las categorías medio-bajo y bajo transportadores necesitan tiempos de diálisis prolongados, dado que el peritoneo transfiere lentamente, en tanto que las categorías altas requieren tiempos de diálisis cortos porque la transferencia es más rápida. Si a un peritoneo que transfiere lentamente le indicamos ciclos de diálisis cortos, la ultrafiltración será interrumpida antes del punto *peak* de transferencia de la membrana, con la consiguiente sobrecarga de volumen en el tiempo y las consecuencias detalladas previamente. En forma inversa, si a un peritoneo que transfiere en forma rápida se le indican ciclos de larga duración, el punto *peak* de transferencia se perderá, invirtiéndose el proceso, con el mismo resultado de falla de ultrafiltración y sobrecarga de volumen en el tiempo. Warady *et al.*<sup>44</sup> validaron este test en un estudio retrospectivo en 20 niños, demostrando que el test original de 4 h era aplicable en 2 h, lo que se denominó «*short-PET*». En un estudio prospectivo multicéntrico en 74 pacientes latinos encontramos que el 16,1 % era alto transportador; el 32,2 %, medio-alto; el 35,6 %, medio-bajo; y el 16,1 %, bajo transportador<sup>45</sup>.

Los resultados del PET representan el transporte de solutos y agua total por los mecanismos de convección y difusión, lo cual no permite analizar separadamente el transporte de agua libre basado en los poros ultrapequeños, transporte vía acuaporinas que es evaluado en clínica por la caída de la concentración de sodio (*sieving* de sodio) en el dializado, en la primera hora del ciclo de diálisis, y que depende del efecto osmótico de una solución hipertónica de glucosa al 3,86 % descrito por La Milla *et al.*<sup>46</sup> y denominado «*mini-PET*». La relación entre un transporte de agua libre deficiente, característico del agotamiento de la membrana peritoneal, y el estado CV evaluado por HVI ha sido sugerida en distintos estudios clínicos<sup>47,48</sup>. En nuestro grupo se evaluó el transporte de agua libre aplicando el *mini-PET* en un grupo de 16 pacientes pediátricos y pudimos observar que 10/16 pacientes tenían LVMI >38 g/m<sup>2</sup>, demostrando una correlación negativa significativa entre el transporte de agua libre normalizado por superficie corporal y LVMI<sup>49</sup>.

**Figura I.** Representación de los percentiles de índice de masa ventricular izquierda (IMVI) frente a la edad. En el ejemplo ilustrado, el valor de IMVI corresponde al p95 cuando se calcula según la edad cronológica (flecha vertical de la derecha). En este caso, la edad para la talla (edad para la cual la talla real del paciente corresponde al p50 de talla) sería de 6 años, debido al retraso de talla. De esta manera, cuando se calcula por la edad-talla, el mismo valor de IMVI corresponde al p75 (flecha vertical de la izquierda). El cambio de percentil al ajustar a la edad para la talla en enfermedad renal crónica es especialmente notorio en menores de 9 años (modificado de Khoury PR, *et al.* *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Jun;22(6):709-14 y de Borzych D, *et al.* *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(8):1934-43).



La evaluación periódica de la capacidad de transferencia peritoneal de agua y solutos en DP debe ir acompañada de un segundo parámetro de adecuación, que es la evaluación de la dosis de diálisis o Kt/V. Una vez que la modalidad de diálisis ha quedado resuelta por el PET, debemos cuantificar el volumen total de diálisis a suministrar en la modalidad elegida, volumen que permita un aclaramiento y ultrafiltración adecuados aprovechando al máximo la superficie de intercambio peritoneal<sup>50-53</sup>. Los estudios clásicos que definieron la importancia de este parámetros en relación con la morbimortalidad de pacientes adultos en diálisis fueron publicados hace más de 2 décadas<sup>54-56</sup>. El estudio CANUSA, Canadá-EE. UU.<sup>54</sup> mostró que el riesgo relativo de muerte disminuía en un 6 % por cada 0,1 punto de aumento del Kt/V total (peritoneal + residual). Sin embargo, un reanálisis de este estudio mostró que el efecto en la sobrevida se relacionaba no con Kt/V total, sino con Kt/V residual, donde por cada 250 ml de diuresis residual se encontró un 36 % de disminución en el riesgo relativo de muerte<sup>57</sup>.

Unos años más tarde, un importante estudio de ADECUACIÓN en MÉXICO (ADEMEX) reforzó la importancia de la FRR sobre la dosis de diálisis aplicada, aunque sin restar importancia al Kt/V peritoneal<sup>58</sup>. A esta conclusión se llegó evaluando a más de 900 adultos en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), y dividiendo a los pacientes en aquellos con una dosis de diálisis estándar (Kt/V 1,8±0,02) vs. un grupo con una dosis de diálisis elevada (Kt/V 2,27±0,02). El estudio demostró que, a 2 años de seguimiento, el riesgo relativo de muerte era similar entre ambos grupos de Kt/V, siendo la FRR un significativo predictor de sobrevida y representando el daño cardiovascular la causa más frecuente de muerte.

En un estudio en más de 230 pacientes adultos en DP, el 95 % de ellos portadores de HVI, Wang A. *et al.*<sup>59</sup> confirmaron mediante el análisis multivariado que la FRR se asociaba negativamente con el IMVI y la mortalidad, predominantemente de causa cardiovascular. Los estudios citados muestran que la FRR (o Kt/V residual) y la dosis de diálisis aplicada (Kt/V peritoneal) no son equivalentes en términos de pronóstico, por lo cual no es factible interpretar un Kt/V total (residual + peritoneal) como la simple suma de una dosis de diálisis.

En cuanto al valor mínimo de Kt/V, Lo *et al.*<sup>60</sup>, en un estudio controlado aleatorizado en pacientes adultos con un Kt/V residual <1, mostraron una mayor tasa de complicaciones en pacientes con Kt/V total entre 1,5 y 1,7, recomendando, al igual que las Guías DOQI 2006<sup>61</sup>, un Kt/V total mínimo de 1,7, de acuerdo con las fórmulas, donde BUN es nitrógeno ureico:

$$\text{Kt/V peritoneal: } \frac{\text{BUN dial/BUN plasma (mg/dl)} \times \text{vol. dializado 24 h (l)} \times 7}{\text{peso (kg)} \times 0,6}$$

$$\text{Kt/V residual: } \frac{\text{BUN orina/BUN plasma (mg/dl)} \times \text{vol. orina 24 h (l)} \times 7}{\text{peso (kg)} \times 0,6}$$

En pediatría se recomienda una dosis de diálisis igual o mayor a la mínima recomendada en adultos, con un Kt/V mínimo de 1,7<sup>62,63</sup>. En la actualidad, reconociendo la importancia de la dosis de diálisis como factor directa-

mente relacionado con la morbimortalidad del enfermo renal crónico, se ha propuesto un enfoque más amplio del concepto de adecuación de la diálisis<sup>64</sup> que incluye nutrición<sup>65,66</sup>, crecimiento y calidad de vida, entre otros<sup>67</sup>, lo cual en pediatría ha sido ampliamente reconocido como el manejo integral de estos pacientes<sup>68,69</sup>.

## ENFERMEDAD MINERAL ÓSEA Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN ERC Y DIÁLISIS

La ERC supone una condición especialmente deletérea en el metabolismo mineral del organismo, dado el rol central que el riñón representa en el sistema de la homeostasis calcio-fósforo. Debido al impacto sistémico del desequilibrio en este sistema, la anterior denominación de «osteodistrofia renal» fue reemplazada por el término «enfermedad mineral ósea asociada a enfermedad renal crónica» (EMO-ERC, *CKD-MBD*). De esta manera, osteodistrofia renal queda restringido a las alteraciones morfológicas del hueso diagnosticadas por histomorfometría en biopsias óseas, evaluación recomendada en adultos para estudio de recambio óseo y mineralización<sup>70</sup>, pero consideradas en pediatría de aplicación clínica restringida y recomendada solo para fines de investigación<sup>71</sup>.

Desde hace décadas, las alteraciones en el metabolismo del calcio, fósforo, vitamina D y hormona paratiroidea (PTH) se han vinculado directamente con la sobrevida de los pacientes portadores de ERC, en particular en etapa de diálisis<sup>72-76</sup>. El efecto postranscripcional del fósforo sobre la PTH se demostró hace décadas<sup>77,78</sup>, y su directa asociación con mortalidad cardiovascular se ha confirmado en repetidas publicaciones<sup>72,74,79-81</sup>.

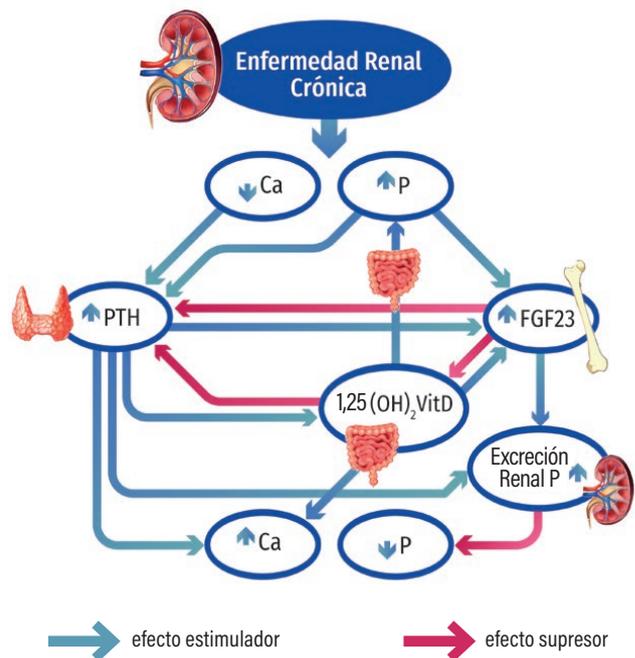
El hiperparatiroidismo en la ERC es consecuencia directa de la hipocalcemia e hiperfosfatemia propios de la condición urémica. La disminución de la filtración glomerular por pérdida de masa renal en la ERC tiene como consecuencia la disminución en la excreción renal de fosfatos, con la consiguiente hiperfosfatemia. La hiperfosfatemia, desde las primeras etapas de la insuficiencia renal, genera un aumento del factor fibroblástico 23 (FGF23) a nivel de los osteoblastos y osteocitos<sup>82</sup>, fosfatona que, mediante su correceptor Klotho<sup>83</sup>, ejerce su principal mecanismo de acción, que es su efecto fosfatúrico, derivado de la inhibición del cotransportador NaPiIIa en el túbulo proximal y de la inhibición de la síntesis de VitD activa a nivel tubular. De este modo, bloquea la expresión del gen *CYP27B1*, que codifica para 1-alfa-hidroxilasa, y sobrerregula el gen *CYP24*, que codifica para 24-hidroxilasa<sup>84-89</sup>. La PTH responde igualmente a los primeros cambios en la ERC, hiperfosfatemia e hipocalcemia, con un efecto igualmente fosfatúrico a nivel renal, y aumentando la absorción de calcio y fósforo a nivel intestinal mediante el estímulo sobre la generación de vitamina D activa  $-1,25(\text{OH})_2\text{D}_3-$ , cuya síntesis renal se encuentra disminuida por la pérdida de parénquima y por el efecto inhibitorio descrito para FGF23<sup>90</sup> (Figura II). El efecto sumado de esta respuesta hormonal compensatoria es recuperar los niveles de calcemia por parte de la PTH y frenar la hiperfosfatemia en un efecto sumatorio por parte de ambas hormonas<sup>91</sup>. Estos mecanismos compensatorios

se traducen en un alza progresiva de la FGF23 y PTH al disminuir la FG, ambas, sin embargo, con demostrados efectos secundarios; la primera asociada directamente a un aumento de la mortalidad en pacientes en diálisis<sup>92</sup>, y a HVI en adultos y niños en diálisis<sup>93,94</sup>, y la segunda asociada a EMO de alto recambio, lo cual requiere mantener un delicado equilibrio entre el control de la hiperfosfatemia y el *trade off* del hiperparatiroidismo y exceso de FGF23. En este escenario, es de especial importancia el manejo del fósforo en pacientes en diálisis. El estudio CRISIS (*Chronic Renal Insufficiency Standards Implementation Study*) confirmó en 1200 pacientes adultos con FG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, etapa 3-4, que el nivel de fosfato sérico presentaba una relación directa con la mortalidad para el cuartil más alto de fosfatemia<sup>95</sup>, y en más de 40 000 pacientes en HD, Block *et al.*<sup>96</sup> confirmaron la significativa asociación de fosfatemia *vs.* mortalidad en forma progresiva, desde valores de 5 mg/dl.

En pacientes en DP crónica, la depuración de fósforo presenta características que dificultan su manejo, en especial en pediatría, donde la mayor parte de ellos se encuentran en diálisis automatizada (DPA) nocturna. En DP, el transporte de fósforo se realiza principalmente por difusión, y en menor grado por convección; sin embargo, por sus características de molécula altamente hidrofílica, es altamente dependiente de la modalidad de diálisis, requiriendo ciclos de larga duración para optimizar su *clearance*. Por esa razón, la mejor depuración peritoneal se ha demostrado que corresponde a la modalidad de DPCA y DP continua cíclica, a diferencia de la modalidad más frecuentemente usada en diálisis pediátrica, que es la DPA nocturna<sup>97,98</sup>.

Junto al fósforo, el control del hiperparatiroidismo ha sido objeto de múltiples investigaciones orientadas a definir cuál es el nivel óptimo de PTH en ERC, considerando que es un mecanismo compensatorio que debe ser cuidadosamente regulado por sus efectos secundarios. El estudio multicéntrico DOPPS<sup>99</sup> evaluó en forma prospectiva a más de 25 000 pacientes adultos en unidades de HD de 12 países, definiendo el impacto del calcio, fósforo y PTH en la morbimortalidad de dichos pacientes. Este estudio mostró que el rango de menor mortalidad para calcio, fósforo y PTH fue 8,6-10 mg/dl, 3,6-5 mg/dl y 101-300 pg/ml, respectivamente, con la mayor mortalidad observada en los pacientes con calcemia >10 mg/dl, fosfatemia >7 mg/dl y PTH sobre 600 pg/ml. Un especial interés se ha prestado a la PTH, inicialmente por su rol como marcador bioquímico de la osteodistrofia y, más tarde, por su efecto a nivel cardiovascular. Salusky *et al.* evaluaron a pacientes pediátricos en DP, relacionando el nivel de PTH *vs.* histomorfometría ósea; mostraron que valores de PTH >200 pg/ml eran predictores de una enfermedad de alto recambio óseo con una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 100 %<sup>100,101</sup>, y asociaron la supresión de PTH con la generación de osteodistrofia de bajo recambio y retraso del crecimiento<sup>102</sup>, datos concordantes con el registro multicéntrico IPPN de más de 800 pacientes en DP, donde se demostró que las alteraciones clínicas y radiológicas a nivel óseo eran significativamente mayores en los pacientes con valores de PTH >200 pg/ml.

**Figura II.** Metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica. La compleja interacción entre calcio, fósforo, hormona paratiroidea, FGF23 y vitamina D.



Las recomendaciones respecto al nivel óptimo de PTH en pacientes portadores de ERC son variables. Las Guías KDIGO 2009 y 2017<sup>70,80</sup> sugieren un rango de PTH 2-9 veces el valor máximo normal, destacando al mismo tiempo la alta prevalencia de enfermedad ósea adinámica en pacientes en DP crónica, que alcanza el 50 % en las series analizadas con histomorfometría ósea. Las Guías KDOQI 2005<sup>81</sup> para pediatría recomiendan un rango de PTH 3-5 veces el valor máximo normal, 200-300 pg/ml, en tanto que las Guías Europeas sugieren un valor 2-3 veces el límite máximo normal para PTH, equivalente a un rango entre 120-180 pg/ml<sup>71</sup>. Los datos del Registro IPPN<sup>103</sup> constituyen, hasta la fecha, la cohorte pediátrica validada más importante de ERC en diálisis, sugiriendo un rango de PTH entre 1,7-3 veces el valor máximo normal, equivalente a 100-200 pg/ml. En forma preliminar, este registro ha sugerido que valores de PTH >200 y >800 pg/ml se correlacionan significativamente con HVI y mortalidad, respectivamente<sup>104</sup>.

En las últimas décadas se ha confirmado el efecto sistémico de la EMO en la ERC, desde la calcificación vascular coronaria demostrada de forma pionera por Goodman *et al.*<sup>105</sup>, cambios en la distensibilidad arterial por daño en la pared vascular a nivel del GIMC, y cambios estructurales y funcionales del miocardio, condiciones que contribuyen a la alta mortalidad cardiovascular de los niños y adultos portadores de ERC, comparados con la población general<sup>71,106,107</sup>.

Los factores de riesgo CV tradicionales relacionados con HTA —obesidad, dislipidemia y diabetes, todos ellos exacerbados con la progresión de la ERC— tienen como resultado final el envejecimiento vascular<sup>106</sup>. Por su parte, el estado urémico representa por sí mismo una condición crítica para los vasos sanguíneos, agregando factores de

riesgo a los tradicionales<sup>71</sup>. Hace más de 2 décadas, Goodman *et al.*<sup>105</sup> demostraron por tomografía, en una población de adultos jóvenes de 20-30 años portadores de ERC en diálisis, calcificaciones coronarias en 14 de 16 pacientes, significativamente distintas del grupo control y con asociación significativa a hiperfosfatemia y al producto calcio-fósforo. Estudios posteriores han mostrado calcificación en la capa media, con aumento en el contenido de calcio y cristales de hidroxiapatita en la pared de los vasos. Shroff *et al.*<sup>108</sup> cuantificaron el contenido de calcio en la capa muscular media de arterias en 10 niños con ERC prediálisis y 24 en diálisis, demostrando que el contenido de calcio en los vasos de pacientes en diálisis era el doble que en aquellos niños prediálisis, y hasta 4 veces más que los controles, y significativamente relacionado con el GIMC. Los vasos con calcificación de la capa media y elástica interna solo fueron demostrados en aquellos pacientes en diálisis, al igual que el notorio aumento de apoptosis en las células musculares lisas de los vasos.

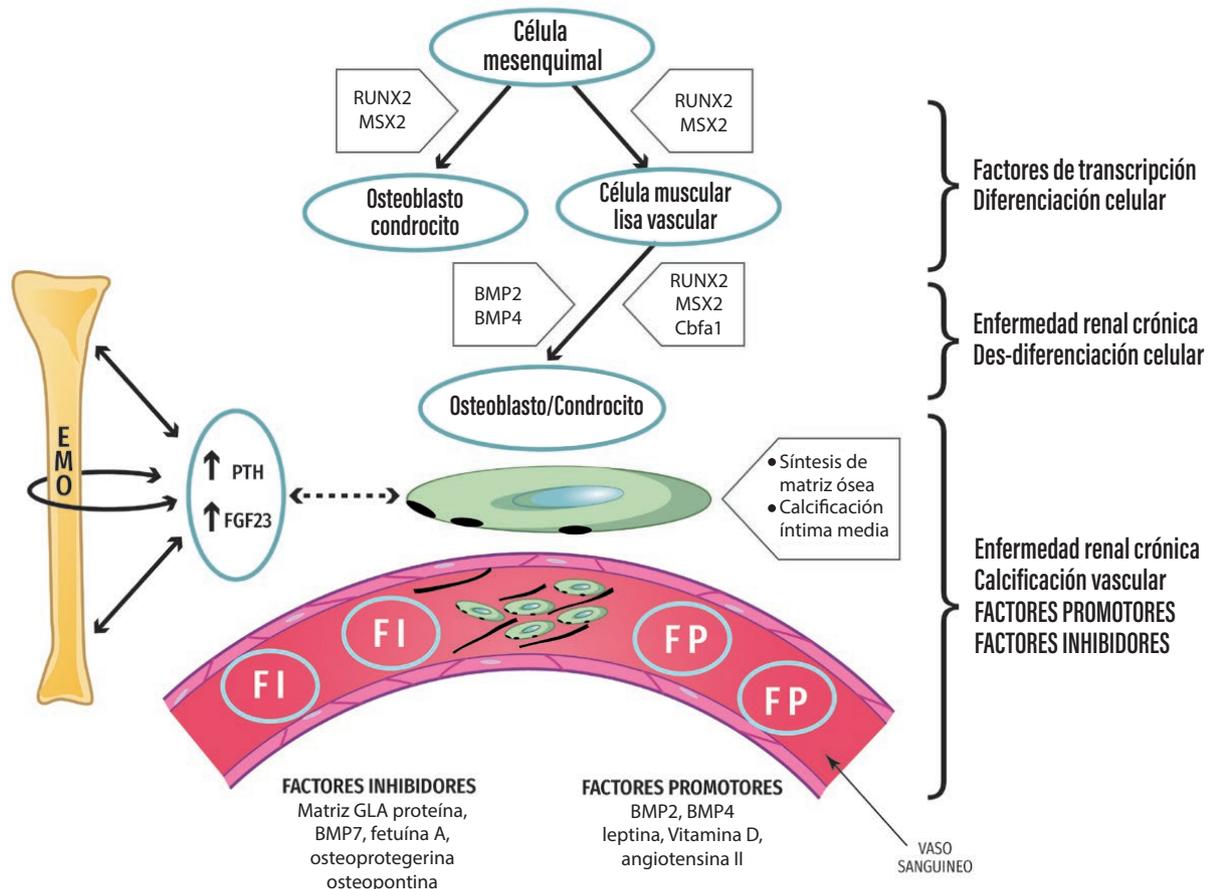
### BASES MOLECULARES DE LA CALCIFICACIÓN VASCULAR EN LA ERC

Se ha demostrado que todos estos factores juegan un rol en la calcificación vascular en ERC<sup>109</sup>: el hiperparatiroidismo, el hipoparatiroidismo, la sobredosis de 1,25-(OH)<sub>2</sub>-VitD, la hipercalcemia y la hiperfosfatemia. Las observaciones clínicas han sido reforzadas por los

estudios que muestran que este proceso tiene su origen a nivel molecular y celular<sup>106,107,108,110-112</sup>. La calcificación vascular en aorta y arterias periféricas no es el resultado aislado del depósito pasivo de calcio y fósforo, sino que, además, es un proceso activo derivado a nivel molecular de la transdiferenciación celular de células musculares lisas de la pared vascular hacia células con fenotipo osteogénico, que participan activamente en la síntesis de matriz y mineralización ósea<sup>110-112</sup> (Figura III). El efecto de la hiperfosfatemia en la calcificación de la célula muscular lisa de los vasos sanguíneos mediante la sobreexpresión de osteocalcina y *core-binding factor alpha-1* (CBFA1), dos factores centrales en la diferenciación osteoblástica, se ha demostrado en modelos *in vitro*<sup>111</sup>. El CBFA1 es un factor de transcripción específico para la diferenciación de los osteoblastos y la síntesis de matriz ósea a través de la expresión de proteínas de la matriz, colágeno 1, osteocalcina y osteopontina<sup>112</sup>.

La célula muscular lisa del vaso sanguíneo y el osteoblasto son células altamente diferenciadas, que tienen un origen común en una misma célula mesenquimal pluripotencial. En el hueso, la diferenciación de las células madre mesenquimales se traduce en la generación de osteoblastos, proceso mediado por factores de diferenciación hacia células de estirpe osteoblástica como la proteína morfogenética ósea 2, (*bone morphogenetic protein 2*, BMP2). La BMP2 pertenece a la superfamilia de factores de crecimiento TGF-β (*transforming growth*

**Figura III.** Enfermedad renal crónica y calcificación vascular. Rol de los factores promotores e inhibidores de la calcificación de capa media e íntima-media del vaso sanguíneo (modificado de Moe SM, Chen NX. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(2):213-6).



*factor-β*), y se encuentra sobrerregulada en la pared de vasos sanguíneos en ambiente urémico. La BMP2, junto a la BMP4, inducen factores de transcripción conocidos, como MSX2, RUNX2 y CBFA1, todos ellos centrales en la normal osteogénesis, sobreexpresados en ERC y en modelos animales *in vitro*, a lo cual se suma el déficit de BMP7, proteína que inhibe la calcificación vascular y que en ERC se encuentra disminuida, con pérdida de su efecto protector frente a factores promotores de la calcificación vascular.

En un estudio clínico, Dalfino *et al.*<sup>113</sup> evaluaron la expresión de BMP2 y estrés oxidativo en 52 adultos en ERC estadio 2 o mayor. El estrés oxidativo, íntimamente ligado al proceso de envejecimiento y a la aterosclerosis vascular, ha sido confirmado desde etapas tempranas de la ERC<sup>114</sup> en adultos con ERC estadio 3-5 mediante la identificación de biomarcadores proteicos, como aldehídos reactivos generados como producto final de reacciones químicas de oxidación. Dalfino *et al.* demostraron una relación inversa, altamente significativa, entre los niveles séricos de BMP2 y el grado de insuficiencia renal. Igualmente, confirmaron la directa relación entre BMP2 y nivel sérico de 8-oxodeoxyguanosine (8-OHdG), un marcador de daño oxidativo del DNA. Asimismo, estos autores midieron la rigidez vascular, consecuencia de la calcificación vascular, demostrando que existía una relación directa con el grado de insuficiencia renal, con los niveles de BMP2, y con el fósforo plasmático en los adultos estudiados<sup>113</sup>.

En pacientes pediátricos portadores de ERC, la rigidez vascular por pérdida de la elastina ha sido medida mediante estudios de la velocidad de onda de pulso arterial (*pulse wave velocity*, PWV), demostrando un progresivo aumento de sus valores con la edad<sup>108</sup>. Por otra parte, la realización de estudios del GIMC y tomografía computarizada en niños urémicos también han demostrado los cambios ateroscleróticos y calcificaciones de la pared vascular en los pacientes<sup>115-118</sup>.

Estos efectos se suman a otros conocidos factores promotores de calcificación vascular, como son la angiotensina II y la vitamina D, directamente relacionados con la transdiferenciación de la célula muscular lisa en osteoblasto<sup>108-119</sup>.

La sobreexpresión de los factores promotores señalados se suma al déficit de factores que en condiciones normales son inhibidores de la calcificación vascular, como la proteína de matriz GLA (MGP), entre cuyas funciones principales está desactivar la BMP2, así como la fetuína A, que inhibe la síntesis de cristales de hidroxapatita y se encuentra disminuida en pacientes en diálisis<sup>110, 120</sup>.

Desde el punto de vista clínico, las alteraciones del calcio sérico, la hiperfosfatemia, el hiperparatiroidismo y la administración excesiva de vitamina D activa en la práctica diaria configuran, junto a los eventos moleculares detallados, una tormenta perfecta que da cuenta de la importante tasa de morbimortalidad cardiovascular en los pacientes portadores de ERC y en diálisis.

## CONCLUSIONES

La etiopatogenia de los factores de riesgo CV en la ERC requiere un detallado conocimiento para implementar un manejo preventivo que logre revertir las importantes cifras de mortalidad CV en estos pacientes desde tempranas etapas de su enfermedad.

El manejo integral de los pacientes pediátricos en ERC debe estar orientado por la HTA, y su correcta clasificación y diagnóstico mediante MAPA de acuerdo con las guías recientes; por la HVI como consecuencia de la HTA, la pérdida de FRR, la indicación de diálisis inadecuada, los trastornos del metabolismo fosfocálcico; por el correcto diagnóstico de HVI mediante el IMVI; y por la prevención de la calcificación vascular, consecuencia directa de la enfermedad mineral ósea, del hiperparatiroidismo y exceso de FGF23, junto al déficit de Klotho, asociado al desbalance de los factores promotores e inhibidores de ese proceso en el ambiente urémico.

## Bibliografía

1. Ku E, McCulloch CE, Ahearn P, Grimes BA, Mitsnefes MM. Trends in Cardiovascular Mortality Among a Cohort of Children and Young Adults Starting Dialysis in 1995 to 2015. *JAMA Netw Open*. 2020 Sep 1;3(9):e2016197. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.16197
2. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(4):578-585. doi: 10.1681/ASN.2011111115
3. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, *et al.* Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*. 1998; Nov;32(5):853-906. doi: 10.1016/s0272-6386(98)70145-3
4. Mitsnefes MM, Laskin BL, Dahhou M, Zhang X, Foster BJ. Mortality risk among children initially treated with dialysis for end-stage kidney disease, 1990-2010. *JAMA*. 2013;309(18):1921-1929. doi: 10.1001/jama.2013.4208
5. US Renal Data System. Annual Data Report 2017, at <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/strategic-plans-reports/usrds/prior-data-reports/2017>
6. Modi ZJ, Lu Y, Ji N, *et al.* Risk of cardiovascular disease and mortality in young adults with end-stage renal disease: an analysis of the US renal data system. *JAMA Cardiol*. 2019;4(4):353-362. doi: 10.1001/jamacardio.019.0375
7. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. 2004. Aug;114 (2 Suppl 4th Report):555-76
8. Chavers BM, Solid CA, Daniels FX, Chen SC, Collins AJ, Frankenfield DL, Herzog CA. Hypertension in pediatric long-term hemodialysis patients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Aug;4(8):1363-9. doi: 10.2215/CJN.01440209
9. Kramer AM, van Stralen KJ, Jager KJ, Schaefer F, Verrina E, Seeman T, Lewis MA, Boehm M, Simonetti GD, Novljan G,

- Groothoff JW. Demographics of blood pressure and hypertension in children on renal replacement therapy in Europe. *Kidney Int.* 2011 Nov;80(10):1092-8. doi: 10.1038/ki.2011.232
10. Halbach SM, Martz K, Mattoo T, Flynn J. Predictors of blood pressure and its control in pediatric patients receiving dialysis. *J Pediatr.* 2012 Apr;160(4):621-625.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.09.046
11. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA.* 2007;298(8):874-9. doi: 10.1001/jama.298.8.874
12. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, *et al.* Prevalence of hypertension and prehypertension among adolescents. *J Pediatr.* 2007;150(6):640-644. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.01.052
13. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Flynn J, Kaelber D, Baker-Smith C, Blowey D, Carroll A, Daniels S, *et al.* *Pediatrics* 2017;140(3):e20171904
14. Matteucci M, Wühl E, Picca S, Mastrostefano A, Rinelli G, Romano C, Rizzoni G, Mehls O, de Simone G, Schaefer F., and ESCAPE Trial Group. Left Ventricular Geometry in Children with Mild to Moderate Chronic Renal Insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 17: 218-226, 2006. doi: 10.1681/ASN.2005030276
15. Urbina E., Alpert B, Flynn J, Haymann L. *et al.* Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: Recommendations for Standard Assessment. *Hypertension.* 2008;52:433-451. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.190329
16. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904
17. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM. *et al.* Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2014 May;63(5):1116-35. doi: 10.1161/HYP.0000000000000007
18. Flynn J, Urbina E, Brady T, Baker-Smith C. *et al.* Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: 2022 Update: A Scientific Statement from the American Heart Association *Hypertension.* 2022;79:e114-e124.
19. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F; German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens.* 2002;20:1995-2007. doi: 10.1097/00004872-200210000-00019
20. O'Brien E, Petrie J, Littler W, de Swiet M, Padfield PL, O'Malley K, Jamieson M, Altman D, Bland M, Atkins N. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *J Hypertens.* 1990; 8:607-619. doi: 10.1097/00004872-199007000-00004
21. Hamdani G, Flynn JT, Daniels S, Falkner B, Hanevold C, Ingelfinger J, Lande MB, Martin LJ, Meyers KE, Mitsnefes M, *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring tolerability and blood pressure status in adolescents: the SHIP AHOY study. *Blood Press Monit.* 2019; 24:12-17. doi: 10.1097/MBP.0000000000000354
22. Jones HE, Sinha MD. The definition of daytime and nighttime influences the interpretation of ABPM in children. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26:775-781. doi: 10.1007/s00467-011-1791-3
23. Bo Y, Kwok KO, Chung VC, Yu CP, Tsoi KK, Wong SY, Lee EK. Short-term reproducibility of ambulatory blood pressure measurements: a systematic review and meta-analysis of 35 observational studies. *J Hypertens.* 2020; 38:2095-2109. doi: 10.1097/HJH.0000000000002522
24. Lee J, McCulloch CE, Flynn JT, Samuels J, Warady BA, Furth SL, Seth D, Grimes BA, Mitsnefes MM, Ku E. Prognostic value of ambulatory blood pressure load in pediatric CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15:493-500. doi: 10.2215/CJN.10130819
25. Duncombe SL, Voss C, Harris KC. Oscillometric and auscultatory blood pressure measurement methods in children: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017; 35:213-224. doi: 10.1097/HJH.0000000000001178
26. Samuels J, Ng D, Flynn JT, Mitsnefes M, Poffenbarger T, Warady BA, Furth S; Chronic Kidney Disease in Children Study Group. Ambulatory blood pressure patterns in children with chronic kidney disease. *Hypertension.* 2012; 60:43-50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.1892
27. Düzova A, Karabay Bayazit A, Canpolat N, Niemirska A, Isolated nocturnal and isolated daytime hypertension associate with altered cardiovascular morphology and function in children with chronic kidney disease: findings from the Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease study. *J Hypertens.* 2019 Nov;37(11):2247-2255. doi: 10.1097/HJH.0000000000002160
28. Ogedegbe G, Spruill TM, Sarpong DF, Agyemang C, *et al.* Correlates of isolated nocturnal hypertension and target organ damage in a population-based cohort of African Americans: the Jackson Heart Study. *Am J Hypertens* 2013; 26:1011-1016.)
29. Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, *et al.* International Database on Ambulatory Blood Pressure In Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens* 2010; 28:2036-2045
30. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi *et al.* Nocturnal hypertension and subclinical cardiac and carotid damage: an updated review and meta-analysis of echocardiographic studies. *Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 18:913-920.
31. Querfeld U, Schaefer F. Cardiovascular risk factors in children on dialysis: an update. *Pediatr Nephrol.* 2020 Jan;35(1):41-57. doi: 10.1007/s00467-018-4125-x)
32. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Pickoff AS, Berdusis K, Berenson GS. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation.* 1995 May 1;91(9):2400-6. doi: 10.1161/01.cir.91.9.2400)
33. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(8):837-848. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.06.003> PMID:2289799).
34. Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation.* 1998 May 19;97(19):1907-11. doi: 10.1161/01.cir.97.19.1907
35. Borzych D, Bakkaloglu SA, Zaritsky J, Suarez A; International Pediatric Peritoneal Dialysis Network. Defining left ventricular hypertrophy in children on peritoneal dialysis.

- Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Aug;6(8):1934-43. doi: 10.2215/CJN.11411210
36. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, *et al.* Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Nov 1;20(5):1251-60. doi: 10.1016/0735-1097(92)90385-z.
  37. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Jun;22(6):709-14. doi: 10.1016/j.echo.2009.03.003
  38. Sugg C, Cano F. Evaluación del Compromiso Cardiovascular en niños en diálisis mediante el Índice de Masa Ventricular Izquierdo. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(6): 917-923. doi: 10.32641/rchped.v91i6.1831
  39. Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkossy O *et al.* Chronic fluid overload and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28:2491-2497
  40. Ateş K, Nergizoğlu G, Keven K, Sen A, *et al.* Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2001;60(2):767-76. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.060002767.x
  41. Rippe B. A Three-Pore Model of Peritoneal Transport. *Peritoneal Dialysis International.* 1993;13(2\_suppl):35-38. doi:10.1177/089686089301302S09
  42. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL. Peritoneal equilibration. *test. Perit Dial Bull.* 1987;7:138-47
  43. Cano F. Peritoneal Equilibration Testing and Application. In: B.A. Warady *et al.* (eds.), *Pediatric Dialysis Case Studies*, DOI 10.1007/978-3-319-55147-0\_2. Springer International Publishing AG 2017 11
  44. Warady BA, Jennings J. The short PET in pediatrics. *Perit Dial Int.* 2007 Jul-Aug;27(4):441-5
  45. Cano F, Sanchez L, Rebori A, Quiroz L, *et al.* The short peritoneal equilibration test in pediatric peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2010 Oct;25(10):2159-64. doi: 10.1007/s00467-010-1566-2
  46. La Milia V, Di Filippo S, Crepaldi M, Del Vecchio L. *et al.* Mini-peritoneal equilibration test: A simple and fast method to assess free water and small solute transport across the peritoneal membrane. *Kidney Int.* 2005 Aug;68(2):840-6. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00465.x
  47. Morelle J, Marechal C, Yu Z, Debaix H, *et al.* AQP1 Promoter Variant, Water Transport, and Outcomes in Peritoneal Dialysis. *N Engl J Med* 2021; 385:1570-1580. DOI: 10.1056/NEJMoa203427.
  48. Raymond T. Krediet. Acquired Decline in Ultrafiltration in Peritoneal Dialysis: The Role of Glucose *JASN* Oct 2021, 32 (10) 2408-2415; DOI: 10.1681/ASN.2021010080
  49. Bolte L, Ibacache MJ, Delgado I, Cano F. Free Water Transport and its Association with Cardiovascular Status in Children on Peritoneal Dialysis. *Peritoneal Dialysis International.* 2019;39(4):323-329. doi: 10.3747/pdi.2018.00113.
  50. Fischbach M, Schmitt CP, Shroff R, Zaloszyc A, Warady BA. Increasing sodium removal on peritoneal dialysis: applying dialysis mechanics to the peritoneal dialysis prescription. *Kidney Int.* 2016 Apr;89(4):761-6. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.032
  51. Fischbach M, Warady BA. Peritoneal dialysis prescription in children: bedside principles for optimal practice. *Pediatr Nephrol.* 2009 Sep;24(9):1633-42; quiz 1640, 1642. doi: 10.1007/s00467-008-0979-7
  52. Fischbach M, Terzic J, Menouer S, Haraldsson B. Optimal volume prescription for children on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2000 Nov-Dec;20(6):603-6
  53. Fußhöller A, Zur Nieden S, Grabensee B, Plum J. Peritoneal fluid and solute transport: influence of treatment time, peritoneal dialysis modality, and peritonitis incidence. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Apr;13(4):1055-1060. doi: 10.1681/ASN.V1341055
  54. Churchill, D.N. The CANUSA Study of the Adequacy of Continuous Peritoneal Dialysis: Questions and Responses. *Seminars in Dialysis.* 1997;10: 148-150. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.1997.tb00474.x>
  55. Szeto CC, Wong TY, Leung CB, Wang AY *et al.* Importance of dialysis adequacy in mortality and morbidity of chinese CAPD patients. *Kidney Int.* 2000 Jul;58(1):400-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00179.x.
  56. Brimble KS, Walker M, Margetts PJ, Kundhal KK, Rabbat CG. Meta-analysis: peritoneal membrane transport, mortality, and technique failure in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Sep;17(9):2591-8. doi: 10.1681/ASN.2006030194
  57. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Oct;12(10):2158-2162. doi: 10.1681/ASN.V12102158.
  58. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2002 May;13(5):1307-1320. doi: 10.1681/ASN.V1351307.
  59. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Lui SF, Li PK, Sanderson JE. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug;15(8):2186-94. doi: 10.1097/01.ASN.0000135053.98172.D6
  60. Lo WK, Ho YW, Li CS, Wong KS, Chan TM, Yu AW, Ng FS, Cheng IK. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. *Kidney Int.* 2003 Aug;64(2):649-56. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00098.x.
  61. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 48:S1-S322, 2006 (suppl 1).
  62. Warady BA, Neu AM, Schaefer F. Optimal care of the infant, child, and adolescent on dialysis: 2014 update. *Am J Kidney Dis.* 2014 Jul;64(1):128-42. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.430.
  63. Chua AN, Kumar R, Warady BA. Care of the pediatric patient on chronic peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2022 Dec;37(12):3043-3055. doi: 10.1007/s00467-022-05605-2).
  64. Ding L, Johnston J, Pinski MN. Monitoring dialysis adequacy: history and current practice. *Pediatr Nephrol.* 2021 Aug;36(8):2265-2277. doi: 10.1007/s00467-020-04816-9
  65. Shaw V, Polderman N, Renken-Terhaerd J, Paghialonga F, *et al.* Energy and protein requirements for children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol.* 2020 Mar;35(3):519-531. doi: 10.1007/s00467-019-04426-0)
  66. Shaw V, Anderson C., Desloovere A. *et al.* Nutritional management of the infant with chronic kidney disease stages 2-5 and on dialysis. *Pediatr Nephrol* 2023;38, 87-103. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05529-x>
  67. Currier H, Heise P, Leyat T. Quality Improvement Strategies and Outcomes in Pediatric Dialysis, in: B. A. Warady *et al.* (eds.), *Pediatric Dialysis*. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-66861-7\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-66861-7_7)
  68. Chua AN, Kumar R, Warady BA. Care of the pediatric pa-

- tient on chronic peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2022 Dec;37(12):3043-3055. doi: 10.1007/s00467-022-05605-2.
69. Schmitt C.P, Cano F, Neu A. Peritoneal Dialysis, in: *Pediatric Nephrology 2022*, Eighth Ed., ISBN 978-3-030-52718-1 ISBN 978-3-030-52719-8 (eBook), <https://doi.org/10.1007/978-3-030-52719-8>. Springer Nature Switzerland.
70. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD- MBD). *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group.* *Kidney Int Suppl.* 2009;113:S1-130
71. Klaus G, Watson A, Edefonti A, Fischbach M, et al; European Pediatric Dialysis Working Group (EPDWG). Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2006 Feb;21(2):151-9. doi: 10.1007/s00467-005-2082-7
72. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug;15(8):2208-18. doi: 10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2.
73. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int.* 2006 Jul;70(2):351-7. doi: 10.1038/sj.ki.5001542
74. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, et al. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).* *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):1945-53. doi: 10.1038/sj.ki.5000414
75. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, et al. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Mar;15(3):770-9. doi: 10.1097/01.asn.0000113243.24155.2f
76. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005 Nov;46(5):925-32. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.08.013
77. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, MacDonald PN, Brown AJ. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest.* 1996 Jun 1;97(11):2534-40. doi: 10.1172/JCI118701
78. Prié D, Ureña Torres P, Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int.* 2009 May;75(9):882-9. doi: 10.1038/ki.2008.643
79. Cozzolino M, Ciceri P, Galassi A. Hyperphosphatemia: a novel risk factor for mortality in chronic kidney disease. *Ann Transl Med.* 2019 Feb;7(3):55. doi: 10.21037/atm.2018.06.50
80. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. *KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD).* *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1-59
81. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease.* *Am J Kidney Dis* 2005; 46(Suppl 1): 1-122
82. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011 Jun;79(12):1370-8. doi: 10.1038/ki.2011.47
83. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature.* 1997 Nov 6;390(6655):45-51. doi: 10.1038/36285
84. Kuro-o M. Overview of the FGF23-Klotho axis. *Pediatr Nephrol.* 2010 Apr;25(4):583-90. doi: 10.1007/s00467-009-1260-4
85. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, Carvalho AB, Jorgetti V, Canziani ME, Maysés RM. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Feb;5(2):286-91. doi: 10.2215/CJN.05420709
86. Quinn SJ, Thomsen AR, Pang JL, Kantham L, Bräuner-Osborne H, Pollak M, Goltzman D, Brown EM. Interactions between calcium and phosphorus in the regulation of the production of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013 Feb 1;304(3):E310-20. doi: 10.1152/ajpendo.00460.2012
87. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev.* 2012 Jan;92(1):131-55. doi: 10.1152/physrev.00002.2011
88. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012 Oct;82(7):737-47. doi: 10.1038/ki.2012.176
89. Cano FJ, Freundlich M, Ceballos ML, Rojo AP, et al. Longitudinal FGF23 and Klotho axis characterization in children treated with chronic peritoneal dialysis. *Clin Kidney J.* 2014 Oct;7(5):457-63. doi: 10.1093/ckj/sfu074
90. Moorathi RN, Moe SM. CKD-mineral and bone disorder: core curriculum 2011. *Am J Kidney Dis.* 2011 Dec;58(6):1022-36. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.08.009
91. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest.* 2008 Dec;118(12):3820-8. doi: 10.1172/JCI36479
92. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Jüppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008 Aug 7;359(6):584-92. doi: 10.1056/NEJMoa0706130
93. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011 Nov;121(11):4393-408. doi: 10.1172/JCI46122
94. Seeherunvong W, Abitbol CL, Chandar J, Rusconi P, Zilleruelo GE, Freundlich M. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in children on dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2012 Nov;27(11):2129-2136. doi: 10.1007/s00467-012-2224-7
95. Eddington H, Hoefield R, Sinha S, et al. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2251-7. doi: 10.2215/CJN.00810110
96. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug;15(8):2208-18. doi: 10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2
97. Debowska M, Gomez R, Pinto J, Waniewski J, Lindholm B. Phosphate clearance in peritoneal dialysis. *Sci Rep.* 2020 Oct

- 15;10(1):17504. doi: 10.1038/s41598-020-74412-2
98. Badve SV, Zimmerman DL, Knoll GA, Burns KD, McCormick BB. Peritoneal phosphate clearance is influenced by peritoneal dialysis modality, independent of peritoneal transport characteristics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;3(6):1711-7. doi: 10.2215/CJN.00190108
  99. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2008 Sep;52(3):519-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.020
  100. Salusky IB, Ramirez JA, Oppenheim W, Gales B, Segre GV, Goodman WG. Biochemical markers of renal osteodystrophy in pediatric patients undergoing CAPD/CCPD. *Kidney Int*. 1994 Jan;45(1):253-8. doi: 10.1038/ki.1994.31
  101. Wesseling-Perry K, Salusky IB. Chronic kidney disease: mineral and bone disorder in children. *Semin Nephrol*. 2013 Mar;33(2):169-79. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.017
  102. Kuizon BD, Goodman WG, Jüppner H, Boechat I, Nelson P, Gales B, Salusky IB. Diminished linear growth during intermittent calcitriol therapy in children undergoing CCPD. *Kidney Int*. 1998 Jan;53(1):205-11. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00724.x
  103. Borzych D, Rees L, Ha IS, Chua A, et al; International Pediatric PD Network (IPPN). The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2010 Dec;78(12):1295-304. doi: 10.1038/ki.2010.316
  104. Haffner D, Schaefer F. Searching the optimal PTH target range in children undergoing peritoneal dialysis: new insights from international cohort studies. *Pediatr Nephrol*. 2013 Apr;28(4):537-45. doi: 10.1007/s00467-012-2270-1
  105. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB (2000) Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 18:1478-1483
  106. Azukaitis K, Jankauskiene A, Schaefer F, Shroff R. Pathophysiology and consequences of arterial stiffness in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(7):1683-1695. doi: 10.1007/s00467-020-04732-y
  107. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Sep;18(9):1731-40. doi: 10.1093/ndt/gfg414
  108. Shroff RC, McNair R, Figg N, Skepper JN, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation*. 2008 Oct 21;118(17):1748-57. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783738
  109. Georg Schlieper, Leon Schurgers, Vincent Brandenburg, Chris Reutelingsperger, Jürgen Floege, Vascular calcification in chronic kidney disease: an update, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 31, Issue 1, January 2016, Pages 31–39. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv111>
  110. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Feb;19(2):213-6. doi: 10.1681/ASN.2007080854
  111. Jono S, McKee MD, Murry CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87:E10-7.
  112. Jono S, McKee M, Murry CE, Shioi A, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000 Sep 29;87(7):E10-7. doi: 10.1161/01.res.87.7.e10
  113. Dalfino G, Simone S, Porreca S, Cosola C, et al. Bone morphogenetic protein-2 may represent the molecular link between oxidative stress and vascular stiffness in chronic kidney disease. *Atherosclerosis*. 2010 Aug;211(2):418-23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.023
  114. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, Himmelfarb J. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2004 Mar;65(3):1009-16. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00465.x
  115. Civilibal M, Caliskan S, Kurugoglu S, Candan C, Canpolat N, Sever L, Kasapcopur O, Arisoy N (2009) Progression of coronary calcification in pediatric chronic kidney disease stage 5. *Pediatr Nephrol* 24:555-563. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-1038-0>
  116. Brady TM, Schneider MF, Flynn JT, Cox C, Samuels J, Saland J, White CT, Furth S, Warady BA, Mitsnefes M (2012) Carotid intima-media thickness in children with CKD: results from the CKiD study. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:1930-1937. <https://doi.org/10.2215/CJN.03130312>
  117. Mitchell GF (2014) Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension* 64:210-214. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03449>
  118. Litwin M, Wühl E, Jourdan C, Trelewicz J, Niemirska A, Fahr K, Jobs K, Grenda R, Wawer ZT, Rajszys P, Tröger J, Mehls O, Schaefer F (2005) Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 16:1494-1500. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004110932>
  119. Cozzolino M, Brenna I, Ciceri P, Volpi E, Cusi D, Brancaccio D. Vascular calcification in chronic kidney disease: a changing scenario. *J Nephrol*. 2011 May-Jun;24 Suppl 18:S3-10. doi: 10.5301/JN.2011.7427
  120. Jara, A, Mezzano S. Daño vascular en la enfermedad renal crónica. *Rev Med Chile*, 2008;136(11), 1476-1484. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872008001100016>