

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

Dras. Laura García Chervo, Marta Adragna

INTRODUCCION

La niñez y la adolescencia son etapas cruciales para el desarrollo normal del sistema vascular y para alcanzar un crecimiento corporal adecuado. Las alteraciones sistémicas que se observan en toda enfermedad crónica en la infancia llevan a un impacto severo en la calidad y en la expectativa de vida del adulto joven. La insuficiencia renal crónica (IRC), aún en etapas tempranas, causa anormalidades en la regulación del metabolismo mineral, óseo y hormonal que provocan marcado retraso del crecimiento lineal y también el desarrollo de calcificaciones cardiovasculares. Hasta hace pocos años la atención se centraba en la optimización del crecimiento, en mejorar la talla del paciente pediátrico con enfermedad renal crónica. Hoy se sabe que las terapéuticas diseñadas para tal fin afectan directamente la progresión de la enfermedad cardiovascular (CV) y que ésta es una de las principales causas de morbi-mortalidad tanto en niños como en adultos¹.

Las anormalidades en la estructura y en la función vascular y las calcificaciones arteriales comienzan tempranamente en el curso de la enfermedad renal crónica, aún en niños².

La introducción de la diálisis crónica y posteriormente el trasplante pediátrico para el tratamiento de la IRC fueron avances importantes de la medicina moderna. Sin embargo, 40 años después reconocemos que estas terapias supletorias no son curativas y que además traen complicaciones severas como el envejecimiento precoz y la enfermedad cardiovascular acelerada.

Se observa aumento constante de la incidencia de la enfermedad CV como resultado de múltiples factores de riesgo relacionados con el estado urémico (metabolismo mineral alterado, anemia, hipertensión arterial, sobrecarga hídrica, hiperparatiroidismo secundario). Recientemente se han definido "nuevos" factores de riesgo como la hiperhomocisteínemia, la inflamación y el stress oxidativo en el desarrollo precoz de aterosclerosis en los pacientes urémicos. El deterioro progresivo de la función renal produce acumulación de toxinas urémicas y dislipemia que estimulan un estado de inflamación crónica y de stress oxidativo aumentado, que contribuyen a la injuria, a la disfunción endotelial y el progreso de las lesiones de aterosclerosis³.

Consideraremos en este artículo la epidemiología, los factores de riesgo, los mecanismos de lesión y el diagnóstico precoz de la enfermedad CV en los niños con IRC tanto en tratamiento conservador como durante la terapia supletoria (diálisis y trasplante renal).

Epidemiología

Según un informe de National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease la sobrevida de niños con IRC permanece baja. En diálisis la expectativa de vida es de 40-60 años menos y para los pacientes trasplantados renales es de 20-25 años menos que para la población sana igual en edad y raza. La causa es un incremento de la mortalidad cardiovascular debido al desarrollo de cardiopatía isquémica precoz y miocardiopatía dilatada⁴.

Oh et al analizaron 283 adultos jóvenes con IRC de inicio en la niñez entre los años 1970 y

Servicio de Nefrología.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

1997 y observaron que 15% de los pacientes fallecieron precozmente por eventos cardiovasculares o cerebrovasculares⁵.

Groothoff et al. realizaron un estudio nacional retrospectivo y prospectivo de corte transversal en todos los niños alemanes que hubieran iniciado terapia de reemplazo renal entre 1972 y 1992. De 381 pacientes, 85 habían muerto precozmente siendo la enfermedad cardiovascular la causa más común de muerte (41%)⁶.

Según los datos de United States Renal Data System (USRDS) en el año 2002, la enfermedad cardiovascular definida como infarto agudo de miocardio (IAM), pericarditis, enfermedad aterosclerótica, cardiomiopatía, arritmias, paro cardíaco y enfermedad valvular fue la causa principal de muerte en 8549 pacientes pediátricos en diálisis crónica excediendo a la infección y representando el 27% de las muertes⁷.

Los datos del American Pediatric Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) incluyen 4546 pacientes menores de 21 años en diálisis crónica, registrando la causa CV como la segunda causa de muerte (22%)⁷.

Pareck et al.⁸ usando los datos de USRDS evaluaron el riesgo de muerte por enfermedad CV en niños y adultos jóvenes menores a 30 años y observaron que de un total de 1380 muertes entre 1990 y 1996, el 22,5% fueron de origen cardíaco. La mortalidad de causa CV en niños y adultos jóvenes que desarrollaron IRC en la niñez fue aproximadamente 1000 veces más frecuente que en la población pediátrica general⁸. El paro cardíaco (muerte súbita) fue la causa más frecuente de muerte en cada grupo, seguido por arritmias y miocardiopatía. Estas patologías difieren de lo observado en adultos con IRC, en quienes prevalece la enfermedad coronaria isquémica y la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Observaron además que los pacientes trasplantados renales tienen un riesgo 78% veces menor de muerte cardíaca con respecto a los diálizados, pero significativamente mayor, aproximadamente diez veces más que la población pediátrica general⁸, donde la incidencia anual de muerte debida a enfermedad cardíaca es menos del 3%⁹.

Factores de riesgo y fisiopatología

Los factores de riesgo relatados en el desarrollo acelerado de la enfermedad cardiovascular en pacientes con IRC se agrupan en los tradicionales de la población general y los no tradicionales relacionados con el estado urémico⁹. (Tabla 1).

Por lo tanto, los pacientes con IRC, comparados con la población general, están sobreexpuestos a los factores tradicionales y a los factores

TABLA 1: FACTORES DE RIESGO.

Tradicionales	No Tradicionales
Edad	Presencia de proteinuria
Raza blanca	Estímulo del sistema renina angiotensina aldosterna
Varones	Anormalidades del calcio y del fósforo
Hipertensión arterial (HTA)	Dislipemia
Alto LDLcol	Hipoalbuminemia
Bajo HDL col	Aumento del volumen intravascular
Diabetes mellitus (DBT)	Anemia
Tabaco	Factores trombogénicos
Inactividad física	Hiperhomocisteinemia
Stress psicosocial	Aumento del stress oxidativo
Hipertrofia ventricular izquierda	Infecciones recurrentes
Obesidad	Estado persistente de inflamación crónica
Historia familiar	

de riesgo que se relacionan con la uremia que pueden agravarse aún más según la enfermedad de base como en las patologías autoinmunes y por la acción de distintas drogas (corticoides, ciclosporina A, etc.)

La hipertensión arterial (HTA), es un poderoso factor de riesgo que está invariablemente presente en casi todos los pacientes con IRC. La activación del sistema renina angiotensina aldosterna (SRAA) y la retención de sodio son los mecanismos involucrados más importantes, aunque también es determinante la activación del sistema nervioso simpático. Recientemente se descubrió la renalasa, que produce la metabolización de las catecolaminas. Se produce a nivel renal y es secretada hacia el plasma y la orina de personas sanas, pero es indetectable en individuos urémicos. No se ha establecido si esta alteración contribuye con la hiperactividad del sistema simpático y la consecuente elevación de la presión arterial¹⁰.

La angiotensina II (Ang II) ha sido relacionada como causa de HTA y de progresión de la enfermedad renal y CV. La infusión de Ang II en ratas produce disfunción endotelial, aumento de las especies reactivas del oxígeno (ROS) y promueve la inflamación. Pacientes hipertensos tratados con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) o con antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) restauran la

función endotelial en contraste con aquellos tratados con beta bloqueantes a iguales valores de descenso de la tensión arterial³.

Varios estudios han postulado el importante rol del stress oxidativo, de la inflamación crónica y las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico en los procesos de calcificación extraóseas en pacientes en diálisis y trasplantados renales^{11,12}.

Todos estos factores, actuando por separado o en conjunto provocan disfunción endotelial, rigidez arterial, y calcificaciones que contribuyen al remodelamiento cardíaco¹³.

Disfunción endotelial

El síndrome de disfunción endotelial, causante de las enfermedades cardiovasculares y de las complicaciones observadas en el enfermo renal crónico continúa siendo fisiopatológicamente confuso dado los múltiples factores que intervienen en su etiología y por lo tanto terapéuticamente sin definición clara.

El endotelio, el mayor órgano del organismo, responde a estímulos mecánicos (presión pulsátil y de rozamiento, shear stress) y a estímulos hormonales (sustancias vasoactivas) liberando agentes que regulan el tono vasomotor y participan en la hemostasia, la inflamación y la reparación de la injuria local. Además contribuye en la mitogénesis, la angiogénesis, la permeabilidad vascular y el balance de fluidos. La alteración de su función, que ocurre tanto en las grandes como en las pequeñas arterias, se caracteriza por: 1) disminución de la vasodilatación por menor producción local de vasodilatadores (óxido nítrico (ON), prostaglandinas), 2) aumento en la producción de dimetilarginina asimétrica ADMA, un inhibidor competitivo endógeno del ON, 3) por un estado proinflamatorio (aumento de las moléculas de adhesión y reclutamiento linfocitario) y 4) por un estado protrombótico (mayor agregación plaquetaria)³.

Zoccali et al demostraron que la elevación plasmática de ADMA es responsable de un incremento del riesgo de muerte del 52% y de un 34% de eventos CV en pacientes adultos en diálisis¹⁴.

Rol de la inflamación

Si bien los principales factores de riesgo de la vasculopatía arterioesclerótica en IRC están relacionados con la mayor duración de la enfermedad renal crónica, los años en diálisis, y la dosis global de calcio y vitamina D, los marcadores de inflamación crónica son también importantes cofactores¹⁵.

El estado de inflamación aguda y crónica que está presente en la IRC contribuye sustancialmente a la progresión de la enfermedad renal

(liberación de citoquinas y moléculas de adhesión con migración de células T al intersticio renal y liberación de factores profibróticos) y asimismo al desarrollo de la enfermedad CV.

En el origen de este estado pro-inflamatorio se postulan causas como: producción aumentada de citoquinas en respuesta a trastornos de la homeostasis, resistencia a la insulina, infecciones persistentes, desnutrición y factores relacionados con la diálisis en sí misma¹⁶. Entonces lo que se inicia como una respuesta inflamatoria fisiológica adecuada se transforma en una respuesta maladaptativa con permanente estimulación inmunológica y desregulación de las citoquinas que provocan un proceso de aterosclerosis acelerado secundario al aumento del stress oxidativo, a la injuria y a la disfunción endotelial. Se adjudica de importancia la pérdida del equilibrio de las interleuquinas (IL) 10, 6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en el desarrollo de los mismos¹⁷.

Goldestein et al. encontraron niveles plasmáticos elevados de proteína C reactiva (PCR) y de citoquinas proinflamatorias (IL-1beta, IL 6, IL 8 y TNF α) con un incremento mucho menor de las citoquinas anti-inflamatorias (ej. IL-10) produciéndose así un desbalance a favor del estado proinflamatorio. Este patrón fue observado tanto en niños en hemodiálisis como en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) siendo correlacionado con el mayor tiempo en diálisis¹⁸.

Los reactantes de fase aguda como la PCR y la ferritina se encuentran elevados durante la fase de inflamación aguda. Las citoquinas proinflamatorias estimulan la producción hepática de PCR, que a su vez se asocia con otros factores de riesgo CV como a la resistencia a la insulina, al stress oxidativo, a la disfunción endotelial y a las calcificaciones vasculares¹⁹. Los niveles aumentados de PCR han sido señalados como un fuerte predictor de morbilidad y muerte de origen cardíaco en adultos con IRC²⁰. En niños obesos aún con función renal normal se observa mayor concentración de PCR²¹.

El tejido graso contribuye significativamente al estado inflamatorio sistémico de los pacientes con IRC liberando diferentes péptidos llamados colectivamente adipocinas (leptina, adiponectina, resistina, etc.) La resistina, por ejemplo es una hormona péptica, que inhibe la adipogénesis y estimula la síntesis y la liberación de citoquinas proinflamatorias. Se encuentra significativamente elevada en niños con IRC y en diálisis comparados con la población general.

El stress oxidativo es un desbalance entre la producción de los ROS y la defensa antioxidante fisiológica. El aumento de la generación de los

ROS provoca citotoxicidad y daño tisular con mayor oxidación de lípidos y glucidos y alteración del metabolismo normal de los mismos.

Hay escasez de estudios que evalúen la relación entre inflamación y enfermedad cardiovascular en pacientes pediátricos con IRC y diálisis, siendo claramente mandatorio el análisis de esta población con fines informativos y terapéuticos, sin embargo no deja de ser llamativa la íntima relación con la desnutrición que se observa en estos pacientes^{17,22}.

La inflamación y la malnutrición contribuyen a un peor pronóstico predisponiendo a la falla cardíaca y a la aterosclerosis acelerada e incrementando el gasto de energía y la susceptibilidad a infecciones. Así, en estos pacientes se describió el síndrome MIA (malnutrición, inflamación y aterosclerosis). Investigaciones actuales y futuras son dirigidas al descubrimiento de nuevas opciones terapéuticas para disminuir la alta morbilidad de los pacientes con IRC.

Rol del metabolismo fosfocálcico

Se otorga gran importancia a las alteraciones del metabolismo fosfocálcico y al hiperparatiroidismo secundario en la progresión de la enfermedad CV.

Actualmente se define el compromiso sistémico del metabolismo óseo y mineral debido a IRC a una o a la combinación de las siguientes manifestaciones:

- 1) anormalidades del calcio, fósforo, hormona paratiroidea y del metabolismo de la vitamina D;
- 2) anormalidades de la histología ósea, retraso del crecimiento y
- 3) calcificaciones vasculares o de otros tejidos blandos¹.

La hiperfosfatemia y un producto fosfocálcico elevado serían los promotores de la aparición de calcificaciones vasculares⁹, pero también su tratamiento con calcitriol y quelantes del fósforo de base cálcica puede resultar en hipercalcemia y calcificaciones cardiovasculares secundarias.

Lumpaopong et al demostraron que altas dosis diarias de calcio y calcitriol sostenidas en el tiempo se asocian con calcificaciones de las arterias coronarias coronarias (CAC)²³.

Oh et al observaron que el 92% de los adultos jóvenes en diálisis crónica desde la niñez presentaban CAC⁵, sugiriendo que en el estado urémico y de inflamación crónica, “el calcio engendra calcio”.

Mecanismos de lesión de la enfermedad cardiovascular

Se describen dos procesos paralelos en el desarrollo de enfermedad CV en el paciente con

IRC. El primero es el remodelamiento cardíaco por sobrecarga mecánica o hemodinámica que conduce a la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y con ella a la disfunción diastólica y sistólica. El segundo es la injuria del endotelio vascular de origen metabólico, mecánico, infeccioso e inflamatorio con la aparición de aterosclerosis y arterioesclerosis⁹. (Figura 1).

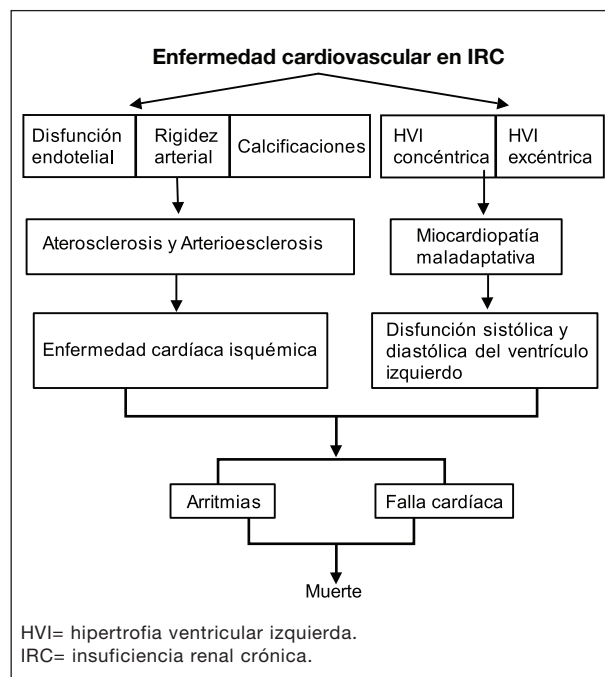


Figura 1: Alteraciones cardiovasculares de la IRC.

Aterosclerosis: se refiere al proceso de formación de la placa de ateroma a nivel íntimo que produce lesiones de distribución irregular con estenosis locales y oclusiones vasculares.

Arterioesclerosis: proceso de engrosamiento del árbol arterial que afecta principalmente las arterias elásticas. Involucra la íntima y la capa media y se asocia con incremento de la luz vascular y de la longitud arterial. Esto conduce a un aumento de la tensión arterial sistólica. En pacientes con IRC, puede observarse arteriosclerosis aún en ausencia de enfermedad aterosclerótica.

En contraste con las calcificaciones de la placa de ateroma situada en la íntima vascular y que se observan en personas mayores con función renal normal, las calcificaciones vasculares de los pacientes urémicos se desarrollan primariamente en la capa media del vaso. No se ha esclarecido definitivamente el mecanismo por el cual las células musculares lisas vasculares se transforman en osteoblastos pero se postula una sobrerregulación de factores prominerizantes ej. aumento de osteopontina, osteonectina, etc. con disminución de los mecanismos inhibidores ej. fetuina-A⁹.

Los niveles séricos de fetuina A, inhibidor de

la formación de calcificaciones en vivo se encuentran disminuidos en estos pacientes a consecuencia de la inflamación persistente y facilitarían la formación de calcificaciones vasculares²².

Así, los pacientes renales crónicos pueden presentar calcificaciones a nivel de la íntima vascular, de la capa media muscular o de ambas.

Se observa hipertrofia ventricular izquierda (HVI), aterosclerosis acelerada, hipertensión arterial (HTA), arritmias y calcificaciones de las arterias coronarias (CAC). (Figura 2).

Diagnóstico de alteraciones cardiovasculares

Son aceptados como marcadores tempranos de miocardiopatía y aterosclerosis las anomalías ventriculares como la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y la disfunción ventricular y las anomalías vasculares como rigidez arterial, el engrosamiento medio intimal de las arterias carótidas y CAC. Estos indicadores constituyen por sí mismos fuertes predictores independientes de morbilidad CV en la población general y en los adultos renales crónicos. Recientes estudios han demostrado que estas alteraciones están presentes también en los niños con IRC y que los factores de riesgo para su desarrollo son similares a los de los adultos⁹.

Litwin et al demostraron anomalías vasculares en todos los pacientes pediátricos tanto en diálisis como en trasplantados renales pero vieron mayor afectación en los primeros. En

pacientes en etapas predialíticas, la arteriopatía se relacionó con factores de riesgo tradicionales como HTA o dislipidemia, mientras que en pacientes en diálisis y post trasplante, la hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo y el tratamiento con quelantes cálcicos y vitamina D 3 fueron determinantes de las alteraciones vasculares²⁴.

Los marcadores de riesgo para el diagnóstico de enfermedad cardiovascular son: grosor medio intimal carotídeo aumentado, disminución de la dilatación mediada por flujo (DMF) de la arteria braquial e HVI.

Estudios realizados en adultos jóvenes con diagnóstico de IRC en la niñez, muestran una alta prevalencia de anomalías en el grosor medio intimal (GMI) carotídeo y de calcificaciones en las arterias coronarias. Estas anomalías vasculares son aceptadas como marcadores de aterosclerosis asintomática y predictores de enfermedad cardiovascular sintomática en la población general y en adultos con IRC⁹. Además el GMI alterado en pacientes en diálisis está asociado con HVI concéntrica y es un predictor independiente de muerte de origen cardiovascular²⁵.

La medición ecográfica del espesor de la pared de las arterias carótidas está aumentado en niños bajo terapia dialítica pero también en aquellos en etapas más tempranas del fallo renal lo que sugiere que el compromiso vascular está presente precozmente²⁶.

Sabemos que la ecografía doppler de alta resolución de vasos del cuello es una técnica funda-

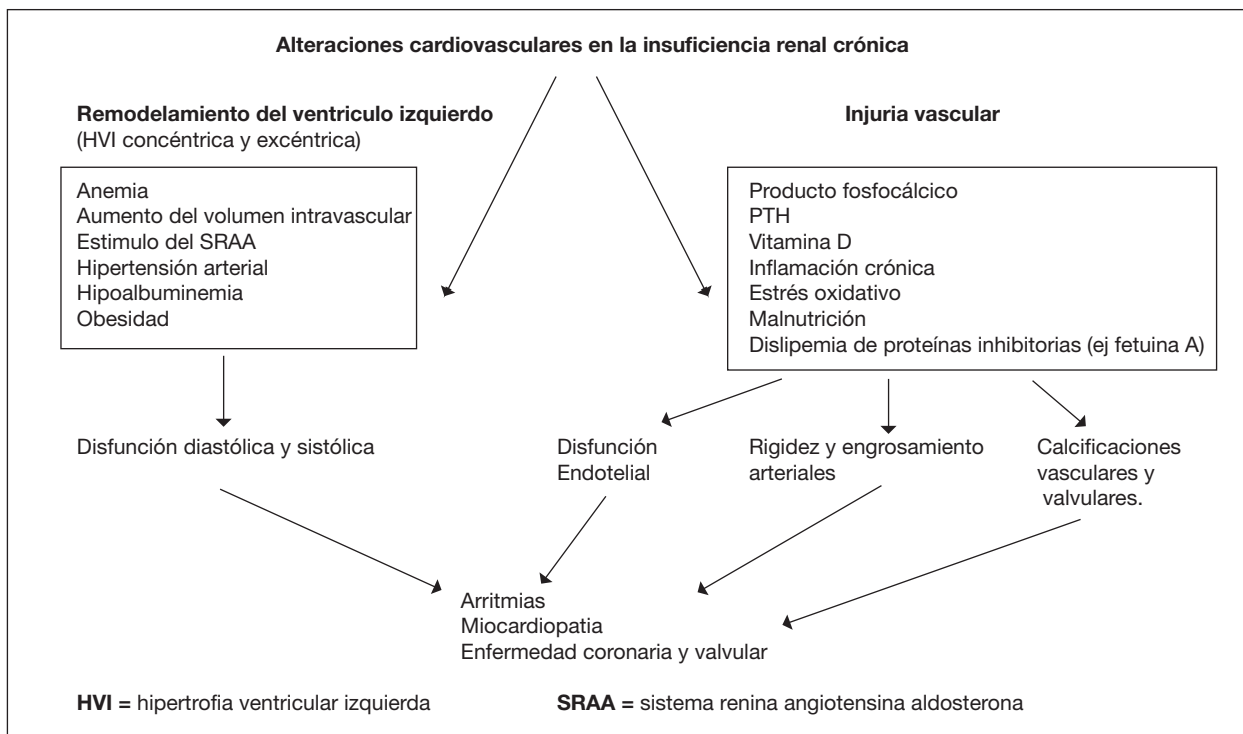


Figura 2: Mecanismos de lesión en la enfermedad cardiovascular.

mental para la investigación y monitoreo del sistema vascular a través de la medición del grosor de la íntima y la media (GMI). El GMI es un marcador de daño vascular y su valor aumentado a nivel de la carótida común particularmente, es un fuerte predictor de eventos cardiovasculares en la población general²⁷.

La dilatación mediada por flujo (DMF) de la arteria braquial es una técnica ecográfica a través de la cual se mide el diámetro de la arteria braquial en condiciones basales y luego de inflar y desinflar un manguito de presión arterial en el antebrazo del paciente. El incremento del diámetro de la luz arterial inducido por hiperemia es calculado y es usado como un marcador de función endotelial sistémica. Esta respuesta vasomotora arterial es mediada por el óxido nítrico y depende de un endotelio íntegro. Usualmente el test incluye la administración de nitratos sublinguales para examinar la respuesta arterial a una fuente exógena de óxido nítrico²⁸.

La disminución de la DMF predice morbi-mortalidad CV en adultos con IRC²⁹.

La evaluación ecográfica de la función endotelial en niños fue descrita por primera vez por Celermajer y colaboradores en 1992³⁰.

En niños con IRC, dializados y trasplantados renales se demostró también una DMF disminuida, lo que determina la presencia de disfunción endotelial, considerada actualmente como un estado temprano en la patogénesis de la aterosclerosis⁹.

El ecocardiograma puede medir la presencia, el tipo y el grado de HVI y el funcionamiento ventricular. Además puede detectar la presencia de calcificaciones a nivel valvular.

La tomografía multislice puede detectar calcificaciones coronarias con alta definición. La desventaja es la gran irradiación que provoca su exposición.

Los niveles plasmáticos elevados de la Proteína C reactiva (PCR) es una condición prevalente en los pacientes con IRC y es utilizada como uno de los marcadores más importantes para estratificar el riesgo CV, pacientes con PCR < 1 mg/L tienen riesgo bajo, entre 1-3 mg/L el riesgo es intermedio y niveles > 3 mg/L se asocian con alto riesgo de eventos cardiovasculares¹⁹.

Un estudio observó que el 40% de los pacientes pediátricos en diálisis tenían una PCR > 1 mg/L y el 17% tenían valores superiores a 3 mg/L³¹.

Además están aumentados los productos avanzados de la glicolización (AGE) y la peroxidación de lípidos como manifestación del stress oxidativo²².

TRATAMIENTO

Para prevenir el desarrollo y retrasar la pro-

gresión de la miocardiopatía y la aterosclerosis es primordial la identificación precoz de los factores de riesgo modificables y de los marcadores de enfermedad CV aún en niños con IRC en tratamiento conservador⁹.

La principal estrategia para la prevención de la enfermedad CV es evitar largos períodos en diálisis. En el TX renal se mantienen o persisten algunos factores de riesgo como HTA, dislipemia y disfunción del injerto pero se eliminan muchos de los factores relacionados a la uremia y el riesgo de muerte de causa cardíaca disminuye un 80% con respecto a los dializados, prolongando la expectativa de vida del paciente⁹.

En pacientes que deben permanecer en diálisis por tiempos prolongados, la estrategia es alcanzar una óptima calidad de diálisis que incluya el monitoreo riguroso y control de:

- la HTA evitando la sobrecarga hídrica y el consumo de sal e indicando drogas antihipertensiva. Los IECA y los ARA han mostrado un beneficio adicional, ya que el bloqueo del SRAA mejora la función endotelial por reducción del stress oxidativo y la inflamación. Además podrían, posiblemente causar regresión de la HVI. El objetivo es alcanzar y controlar valores de tensión arterial por debajo del percentil 90;
- la anemia (mantener niveles de Hb por encima de 11 gr/dl);
- el producto fosfocálcico adecuado (< 55 mg²/dl²);
- la dislipemia con dieta, actividad física y estatinas;
- la acidosis metabólica.

Las estatinas, inhibidores de la HMG-CoA reductasa son indicadas en los pacientes crónicamente "inflamados" independientemente de sus efectos sobre los lípidos ya que producen disminución de los niveles de la PCR y podrían asociarse con disminución de la mortalidad de los pacientes con IRC¹⁸. También tendrían efecto beneficioso sobre la proteinuria y sobre la progresión de la enfermedad renal crónica¹⁰.

Las recomendaciones terapéuticas surgen de las guías de práctica clínica para pacientes en diálisis (N/DOQI) de la National Kidney Foundation.

La total comprensión de los mecanismos que median en la inflamación crónica y en la disfunción endotelial llevará a mejorar las estrategias terapéuticas para combatir el efecto deletéreo del estado de inflamación persistente²⁰.

CONCLUSIONES FINALES

Podemos decir que la hipertrofia ventricular y las lesiones ateroscleróticas en los niños con enfermedad renal y diálisis son de origen multifactorial y que los factores de riesgo para enfermedad CV acelerada son numerosos y complejos.

Debemos supervisar precozmente la nutrición, mantener una hemoglobina adecuada, controlar estrictamente el metabolismo fosfocálcico y la acidosis metabólica y evitar las intervenciones farmacológicas (ciclosporina A, AINES, corticoides) sin descuidar el aspecto psicosociofamiliar.

Sostener todas estas medidas en forma crónica y constante en pos de mejorar la calidad de vida de estos paciente es un gran desafío con muchas dificultades tanto para el niño y su familia como para el equipo médico multidisciplinario. No debemos desconocer que las terapias dialíticas conllevan a mayor deterioro físico y emocional del paciente y su entorno.

Como siempre, entonces es de suma importancia reconocer precozmente los niños con caída de filtrado glomerular para poder prevenir el desarrollo y la progresión acelerada de la enfermedad CV en un intento de prolongar la vida y mejorar su calidad.

REFERENCIAS

1. Wesselling K, Bakaloglu S, Salusky I. Chronic kidney disease and bone disorder in children. *Pediatr Nephrol* (2008) 23:195-207.
2. Shroff R. Monitoring Cardiovascular risk factors in children on dialysis. *Perit Dial Int* 2009; 29(S2): S173-S17.
3. Endemann D, Schiffrin E. Endothelial Dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1983-1992.
4. National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to know? *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 3): 1- 121.
5. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronicrenal failure. *Circulation* 2002; 106: 100-110.
6. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Van de Kar NJ, Wolff ED, Davin JC, Heymans HS. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int* 2002; 61: 621-629.
7. K/DOQI. National Kidney Foundation Overview of epidemiology of cardiovascular disease in children. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 S3: S10-S15.
8. Parekh RS, Carrol CE, Wolfe RA, Port FK Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 2002; 141: 191-197.
9. Mitsnefes M. Cardiovascular complication of pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 27-39.
10. Schiffrin E, Lipman M, Mann Johannes. Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116: 85-97.
11. Ketteler M, Westenfeld R, Schlieper G, et al. Missing inhibitors of calcification: general aspects and implications in renal failure. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 383- 388.
12. Arici M, Walls J. End-Stage renal Disease, atherosclerosis and cardiovascular mortality: Is C-reactin protein the missing link? *Kidney Int* 2001; 59: 407- 414.
13. Shroff R, Lederman S. Long-term outcome of chronic dialysis in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 463-474.
14. Zoccali C, Bode-Borger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frolich J, Boger R. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in dialysis patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113-2117.
15. Mahmut C, Salim C, Ibrahim A, Huseyin O, Lale S, Cengiz C, Nur C, Ozgur K, Sebu K, Nil A. Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1426-1433.
16. Civilibal M, Caliskan S, Oflaz H, Sever L, Candan C, Canpolat N, Kasapcopur O, Bugra Z, Arisoy N. Traditional and "new" cardiovascular risk markers and factors in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1021-1029.
17. Avesario CM, CaRRERO jj, Axelsson J, y cols. Inflammation and wasting in chronic kidney disease. *Partners in crime. Kid. Int.* 2006 (70);5104:58-13.
18. Goldestein SL, Currier H, Waters L, Hempe JM, Sheth RD, Silverstein DM. Acute and chronic inflammation in pediatric patients receiving hemodialysis. *J Pediatric* 2003; 143: 653-6.
19. Cheung W, Kyung H, Mak R. Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 711-724.
20. Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, Heimbürger O, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino L, Zoccali C. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: Does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int* 2002; 62: 1791-1798.
21. Visser M, Bouter LM, MacQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-2135.
22. Silverstein D. Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1445-1452.
23. Lumpaopong A, Mathew AV, John E, Jelnin V, Benedetti E, Testa G, Oberholzer J, Sankary H and Ruiz C. Early Coronary calcification in Children and Young Adults With End-Stage Renal Disease. *Transplantation Proceedings* 2007; 39: 37-39.
24. Litwin M, Wuhl E, Jourdan C, Trelewicz J, Niemirska A, Fahr K, Jobs K, Grenda R, Wawer ZT, Rajszyz P, Troger J, Mehls O, Schaefer F. Morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1494-1500.
25. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic Value of Ultrasonographic Measurement of Carotid Intima Media Thickness in Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2458-2464.
26. Sanchez C. Mineral metabolism and bone abnormalities in children with chronic renal failure. *Rev Endroc Metab Disord* 2007; 9 (2): 131-137.
27. O'Leary DH, Polak JK, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
28. Jarvisalo M, Raitakari O. Ultrasound assessment of endothelial function in children. *Vascular Health and Risk Management* 2005; 1(3): 227-233.
29. London GM, Pannier B, Agharazii M, Guerin AP, Verbeke FH, Marchais SJ. Forearm reactive hiperemia and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004; 65: 700-704.
30. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115.
31. Pecoits-Filho R, Sylvestre LC, Stenvinkel P. Chronic kidney disease and inflammation in pediatric patients: from bench to playground. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 714-720.