

2001-2011
10° aniversario

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ISSN 1667-4170

Órgano oficial
de la
Asociación
Latinoamericana
de
Nefrología Pediátrica



Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

ÍNDICE

Editorial

Segunda década de *Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica*
Dr. Ramón Exeni 2

Artículos

Fibroblast growth factor (fgf)23: a new hormone
Dr. Uri S. Alon 3

Daño renal agudo asociado a enfermedades oncológicas:
Rol del nefrólogo pediátrico
Dr. Felipe Cavagnaro 15

Orígenes perinatales de la hipertensión arterial del adulto
Dr. José Luis Reyes S. 23

Uso de sirolimus en trasplante renal
Dras. Natalia Mejía, Sandra Flórez, Iliana Bernal 28

Congresos y Jornadas

XVI Curso Nefrourología 42

3rd International Conference. HUS & MPGN & related diseases 44

Instrucciones a los autores 47

Año 2011 • Volumen 11 • N° 1 • 1-48



ASOCIACIÓN
LATINOAMERICANA DE
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Miembro de la
INTERNATIONAL
PEDIATRIC NEPHROLOGY
ASSOCIATION (IPNA)

Consejo Directivo

Secretario General

Dr. Nelson Orta Sibú (Venezuela)

Ex-Secretario General

Dr. Ramón Exeni (Argentina)

Secretaria Tesorera

Nury Caviedes (Venezuela)

Secretarios Asistentes

Zona 1: (México, Centroamérica y Caribe)

Dr. José Florin (Cuba)

Dr. Rodolfo Gordillo (México)

Zona 2: (Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia)

Dr. Oscar Miranda (Perú)

Dra. Natalia Mejía (Colombia)

Zona 3: (Paraguay, Uruguay, Brasil, Argentina y Chile)

Dra. Irene Grimoldi (Argentina)

Dra. María Goretti Penido (Brasil)

Consejeros ante IPNA

Dra. Edda Lagomarsino (Chile)

Dra. Milagros Bosque (Venezuela)

Dr. Melvin Bonilla (Puerto Rico)

Dra. Vera Koch (Brasil)

Secretaría General

Presidente Uriburu 1001

(1643) Béccar • Pcia. de Buenos Aires

República Argentina

Telefax: (54) 11 4743-3088

E-mail: rexeni@pccp.com.ar

Tirada de esta edición: 1.000 ejemplares.
Registro de la Propiedad Intelectual: 329.386.
Los trabajos y opiniones que se publican en
Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica
son de exclusiva responsabilidad de los autores.
Todos los derechos reservados. Ninguna parte
de esta publicación puede ser reproducida o
transmitida en ninguna forma y por ningún medio
digital, mecánico, de fotocopia, grabación
u otros, sin permiso previo escrito de la
Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica.

IDEOGRÁFICA
SERVICIOS EDITORIALES

telefax: 4327-1172

ideografica@interlink.com.ar

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Editor Responsable: Dr. Ramón Exeni (Argentina)

Coeditor: Carlos Saieh Andonje (Chile)

Comité Editorial

Adragna, Marta (Argentina)

Alconcher, Laura (Argentina)

Alvarez, Enrique (Chile)

Ariza, Marcos (Venezuela)

Baez Mendez de Ladoux, Diana (Paraguay)

Barros Amin, Adauto (Brasil)

Bercowsky, Alberto (Venezuela)

Bibiloni, Norma (Argentina)

Bonilla, Felix Melvin (Puerto Rico)

Bosque, Milagros (Venezuela)

Bresolin, Nilzette Liberato (Brasil)

Briones, Liliana (Argentina)

Caletti, María Gracia (Argentina)

Cánepa, Carlos (Argentina)

Cano, Francisco (Chile)

Casellas, José María (Argentina)

Cavagnaro, Felipe (Chile)

Caviedes, Nury (Venezuela)

Chávez, Juan (Venezuela)

Delucchi Bicocchi, María Angela (Chile)

Delgado, Norma (Argentina)

Diéguez, Stella (Argentina)

De la Cruz Paris, Jorge (Colombia)

Exeni, Andrea Mariana (Argentina)

Exeni, Claudia Elena (Argentina)

Espinosa, Digna (Cuba)

Fernández de Castro, Juan (México)

Ferraris, Jorge (Argentina)

Florentín de Merech, Leticia (Paraguay)

Florin, José (Cuba)

Freire Valencia, Oswaldo (Ecuador)

Freundlich, Michael (USA)

Gallo, Guillermo (Argentina)

García Alvarez, Ramiro (México)

García Druck, Clotilde (Brasil)

Garin, Eduardo (USA)

Gastelbondo Amaya, Ricardo (Colombia)

Goldraich, Noemia (Brasil)

Gomez, Ariel (USA)

Gordillo de Anda, Rodolfo (México)

Gordillo Paniagua, Gustavo (México)

Gordillo, Berta Blum de (México)

Goretti Penido, María (Brasil)

Grimoldi, Irene (Argentina)

Grünberg, José (Uruguay)

Guignard, Jean-Pierre (Suiza)

Hernández, Rodolfo (Costa Rica)

Higuera, Walter (Perú)

Inchaurregui, Elida (Argentina)

Koch, Vera (Brasil)

Lagomarsino, Edda (Chile)

Lahoz, Marta (Argentina)

Lascurain de Arza, Ana (Paraguay)

Laso, María del Carmen (Argentina)

Lima, Eleonora (Brasil)

López, Michelle (Venezuela)

Madrigal, Gilbert C. (Costa Rica)

Martini, Rodolfo (Argentina)

Mayado, Cristina (Uruguay)

Medeiros Domingo, Mara (México)

Mejía, Natalia (Colombia)

Mena Castro, Emilio (República Dominicana)

Mendilaharsu, Fernando (Argentina)

Mendoza de Herman, Gladis (Guatemala)

Miceli, Susana (Argentina)

Monteverde, Marta (Argentina)

Mora Muñoz, Alejandra (México)

Mota Hernández, Felipe (México)

Muñoz Arispe, Ricardo (México)

Ojeda Duran, Simón (México)

Orta Sibú, Nelson (Venezuela)

Pinto, Viola (Chile)

Rahman, Ricardo (Argentina)

Remedi, Anabella (Uruguay)

Remedi, Roberto (Argentina)

Repetto, Horacio (Argentina)

Restrepo, Consuelo (Colombia)

Restrepo, Jaime (Colombia)

Reyner, Loza (Perú)

Rodríguez Iturbe, Bernardo (Venezuela)

Rodríguez Soriano, Juan (España)

Saieh, Carlos (Chile)

Sakihara Asato, Graciela (Perú)

Saldaño, Marcos (Bolivia)

Salusky, Isidro (USA)

Sandoval Díaz, Mabel (Nicaragua)

Sebastián Ruiz, María José (México)

Seguias, Nahem (Venezuela)

Sierro, Alicia (Argentina)

Strauss, José (USA)

Toporovsky, Julio (Brasil)

Urdaneta, Eliexer (Venezuela)

Valdez, Martín Santiago (Cuba)

Vallejos, Graciela (Argentina)

Valles, Patricia (Argentina)

Vásquez, Luis (Argentina)

Vázquez, Aida (Argentina)

Velasco Suárez, María (Uruguay)

Velásquez Jones, Luis (México)

Viard, Verónica (Argentina)

Verocay, Cristina (Uruguay)

Wainsztein, Raquel (Argentina)

Zilleruelo, Gastón (USA)

EDITORIAL

SEGUNDA DÉCADA DE ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Iniciamos la segunda década de publicación de nuestra revista. Esta tarea editorial comenzó en el año 2001 con el número que incluyó los trabajos:

- Bienvenida a **Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica**, por *Gustavo Gordillo Paniagua*.
- Biología molecular de las tubulopatías hereditarias, por *Juan Rodríguez Soriano*.
- Etiopatogenia de la glomerulonefritis postestreptocócica, por *Bernardo Rodríguez Iturbe*.
- Antibióticos y antibiogramas en infecciones urinarias adquiridas en la comunidad, por *José María Casellas*.
- Síndrome urémico hemolítico, por *Ramón Exeni*.
- Carta a Carlos Gianantonio, por *Gustavo Gordillo Paniagua*.
- Comentario de Libros: Hidratación oral y diarreas.

La sola mención de los autores y evaluando esto a través de los años, claramente fue un comienzo más que auspicioso con un número de tan elevado nivel.

Pasaron los años y nuestra Revista mantuvo una regularidad y un nivel científico que la convirtieron en una publicación de permanente consulta en todos los hospitales de Latinoamérica y en motivo de estímulo para los nefropediatras que se inician en la especialidad.

La designación del *Dr. Carlos Saieh* como Coeditor en el año 2006, representó un aporte inestimable en la marcha de **Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica**.

Este número tiene una novedad que nos sentimos obligados a explicar: aparece por primera vez un artículo en idioma inglés cuando habíamos establecido como norma que solo se publicaran artículos en español y portugués.

El correr del tiempo y la experiencia adquirida nos hizo ver que con ese criterio se descartaba mucho material sumamente valioso y de científicos cuyo aporte puede considerarse un lujo; tal es el caso de *Uri Alon* en este número y el de *Patrick Brophy* en el próximo, que nos ha enviado un excelente trabajo de Genética de las infecciones urinarias.

Bienvenida esta segunda década que nos encuentra con el mismo compromiso editorial que en el 2001... y ya empezaremos a pensar el Editorial para el primer número del año 2021.



Ramon Exeni
Editor

FIBROBLAST GROWTH FACTOR (FGF)23: A NEW HORMONE

Uri S. Alon^a

ABSTRACT

Until a decade ago two main hormones were recognized as directly affecting phosphate homeostasis and with that bone metabolism; parathyroid hormone and 1, 25(OH)₂vitamin D (calcitriol). It was only a decade ago that the third major player hormone was found, linking gut, bone and kidney. The physiologic role of Fibrinogen Growth Factor (FGF)23 is to maintain serum phosphate concentration within a narrow range. Secreted from osteocytes it modulates kidney handling of phosphate reabsorption and calcitriol production. Genetic and acquired abnormalities in FGF23 structure and metabolism cause conditions of either hyper- FGF23, manifested by hypophosphatemia, low serum calcitriol and rickets/osteomalacia, or hypo-FGF23 expressed by hyperphosphatemia, high serum calcitriol and extra-skeletal calcifications. In patients with chronic renal failure FGF23 levels increase as kidney functions deteriorate and are under investigation to learn if the hormone actually participates in the pathophysiology of the deranged bone and mineral metabolism typical for these patients, and if so, whether it might serve as a therapeutic target. This review addresses the physiology and pathophysiology of FGF23 and its clinical applications.

Key words: FGF23, Hypophosphatemia, hyperphosphatemia, parathyroid hormone, calcitriol, Klotho, rickets.

^a Bone and Mineral Disorders Clinic, Section of Pediatric Nephrology Children's Mercy Hospitals and Clinics, University of Missouri at Kansas City School of Medicine.

Correspondence:

Uri S. Alon, MD Section of Pediatric Nephrology
Children's Mercy Hospitals and Clinics Section of Pediatric Nephrology
Children's Mercy Hospitals and Clinics
2401 Gillham Road Kansas City, MO 64108USA
E-mail: ualon@cmh.edu
Tel: 816-234-3010
Fax: 816-234-3494

INTRODUCTION

For the better part of the second half of the 20th century, scientists investigating the pathophysiology of familial hypophosphatemic rickets (XLH), the most common genetic form of rickets, focused their attention and efforts on the proximal renal tubule.⁴ This is not surprising, considering the fact that the two main pathophysiologic mechanisms of the disease, excessive tubular phosphate losses and inadequate production of 1, 25(OH)₂vitamin D (calcitriol), result from abnormalities in the function of this part of the nephron. However, in spite of multiple studies in both patients, and even more so, the animal analog of the *Hyp* mouse, no abnormalities were found in the proximal tubule per se. The breakthrough in our understanding of the pathophysiology of the disease and other hypophosphatemic conditions occurred in 2000 when genetic studies in patients with autosomal dominant hypophosphatemic rickets revealed missense mutations in the gene encoding fibroblast growth factor 23 (FGF23).⁹⁶ Shortly afterwards, FGF23 was identified as the substance causing tumor-induced osteomalacia (TIO), an acquired disease caused by mesenchymal tumors in bone and which is biochemically equivalent to XLH.⁸⁷ Further studies showed FGF23 to be elevated also in XLH patients and the *Hyp* mouse, and in patients with renal failure.^{52, 61, 95, 101} In contrast, FGF23 was found to be low in patients with familial tumoral calcinosis, a mirror image of XLH associated with hyperphosphatemia and high circulating levels of calcitriol.⁵³ By definition, FGF23 is a hormone, secreted by bone cells and affects mostly the proximal renal tubule to decrease phosphate reabsorption and calcitriol production, and to a lesser degree suppresses PTH secretion. This review will address FGF23 physiology, pathophysiology and clinical applications.

PHYSIOLOGY

Phosphate comprises about 1% of total body weight. About 85% of total body phosphate resides in the bone, 14% in the cells and only 1% in the serum and extracellular fluids. In steady state conditions, serum phosphate concentration correlates with the mineral's total body content. Maintenance of serum phosphate within its normal range allows an optimal calcium-phosphate product for mineralization of bone without its deposition in vascular and other soft tissues. Serum phosphate concentration varies with age, being the highest in the infant as more of the mineral is required for bone growth and soft tissues build-up. The serum phosphate concentration is determined by the balance among intestinal absorption of phosphate from the diet, its storage in bone and to a lesser extent other cells, and its excretion in the urine.^{19, 31, 75}

Until recently only three main regulators of phosphate metabolism were identified:

- a. dietary phosphate intake and absorption,
- b. calcitriol which increases phosphate absorption from the gut and bone, and
- c. PTH which directly causes phosphate resorption from bone and decreases its reabsorption in the proximal tubule, and indirectly, by stimulating production of calcitriol which as aforementioned increases phosphate absorption from the gut.

However these players could not explain the pathophysiology in some genetic disorders like XLH and other less common ones. The discovery of FGF23 as a new regulator of phosphate homeostasis shed more light on phosphate physiology and pathophysiology.^{19, 31, 75}

FGF23 is generated by osteocytes, and in some cases by osteoblasts, and has several effects on mineral metabolism.⁷⁶ By down regulating the sodium-phosphate co-transporters in the proximal tubule it causes a decrease in phosphate reabsorption, thus causing phosphaturia and hypophosphatemia (*Fig. 1*). By inhibiting the activity of renal 1-alpha-hydroxylase and stimulating that of 24-hydroxylase it diminishes the production of calcitriol and increases its catabolism, respectively, resulting in low serum levels of the active vitamin D metabolite.^{78, 84} In addition, FGF23 inhibits secretion of PTH.¹⁷ However, it is important to remember that the main regulator of PTH secretion continues to be serum ionized calcium.

Interestingly, although receptors to FGF23 are present in many tissues, only the aforementioned ones

respond to the hormone. The reason is that in order to exert its effect on its receptor, FGF23 has to have also its essential cofactor Klotho present (*Fig. 2*). The latter is a transmembrane protein which is highly expressed in the kidney and to a lesser extent in the PTH glands and serves as an obligate co-receptor, enabling FGF23 to interact with its receptor.⁹² Thus, Klotho is the modifier which dictates which tissues will respond to FGF23. Studies in animals showed that in the case of abnormal Klotho, the animal behaves as if it is deficient in FGF23, exhibiting high serum phosphate and calcitriol levels.⁸⁵ On the other hand animals will not manifest the effects of FGF23 even in the face of high serum levels of the hormone if at the same time the animal is deficient in Klotho.^{69, 92} The klotho gene, named after the Greek goddess who spins the thread of life was originally detected as a mutated gene in a strain of mice showing hyperphosphatemia, high levels of serum calcitriol, development of extra-skeletal calcification, rapid aging and early death.^{54, 56, 57} In contrast, transgenic mice that over-express Klotho live longer than controls.⁵⁸ Similar findings in humans with polymorphism in the KLOTHO gene confirm its role as potential anti-aging factor; while its deficiency caused phosphate retention, extra-skeletal calcifications and accelerates aging.^{12, 49} It is unclear by which mechanisms it exerts its anti-aging effect. Nevertheless, numerous studies in patients with chronic renal failure as well in those with normal kidney function showed that high serum P concentration is associated with premature calcification of the vasculature and death due to coronary events. The latter is the leading cause of death in patients with chronic renal failure.¹¹

FGF23 is 251 glycoprotein; its N-terminal peptide binds to its receptor in the tissues and its C-terminal to Klotho and it is catabolized by cleavage, thus both the N and C terminals are participants in the hormone's activity.^{99, 102} The main effect of FGF23 is on phosphate metabolism. Increased oral phosphate intake results in increase secretion and higher serum levels of FGF23, causing increased phosphaturia and decreased production of calcitriol. With lower blood levels of the latter, there will be also decreased absorption on calcium and phosphate from the gut thus the overall effect of FGF23 will be to restore and maintain phosphate homeostasis. On the opposite side, dietary phosphate restriction will result in lower blood levels of FGF23.^{8, 33} The mechanism by which dietary phosphate affects FGF23 levels is yet unknown. Studies in both research animals and

humans show that changes in serum phosphate induced by dietary intake have a direct stimulatory effect on FGF23 secretion as do high levels of calcitriol.^{38, 79} The latter creates a negative feed-back mechanism by which calcitriol stimulates FGF23 which suppresses calcitriol production. In terms of phosphate physiology, FGF23 will increase its renal losses, whereas calcitriol increases phosphate absorption from gut and bone.

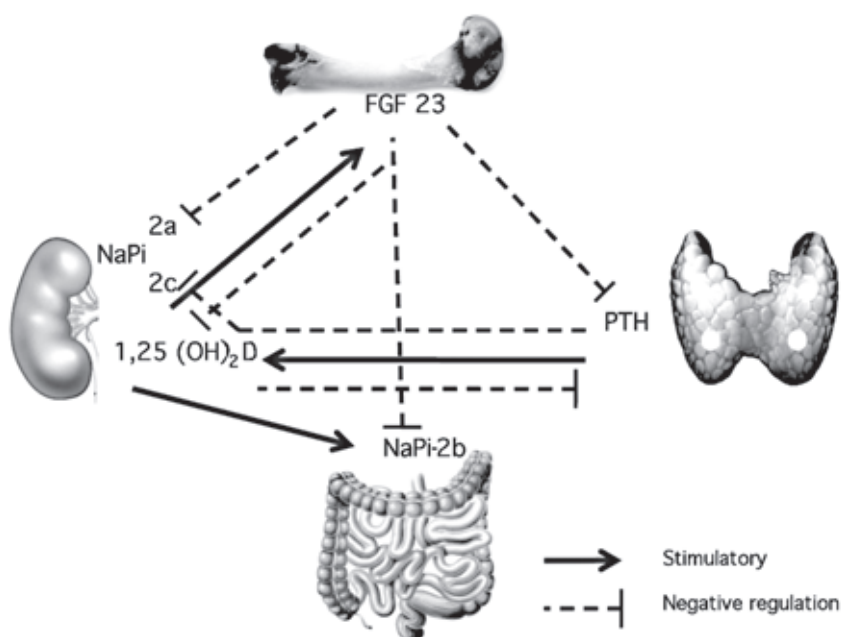
It is evident though that FGF23 is not the only player in phosphate metabolism. No changes are noted in FGF23 levels when serum phosphate is increased via IV administration⁵⁰ and in patients with hypoparathyroidism serum phosphate remains high in the face of elevated FGF23 levels.⁴²

The interaction among FGF23, calcitriol and PTH is quite complex. FGF23 suppresses

calcitriol and PTH production, calcitriol stimulates FGF23 and suppresses PTH, and PTH stimulates calcitriol production. It is unclear if PTH directly stimulates FGF23 production or indirectly by increased production of calcitriol. Studies show that it is most likely the latter mechanism.^{79, 87, 98, 103}

Both PTH and FGF23 stimulate phosphaturia; it seems that the effect of PTH is immediate whereas that of FGF23 requires more time. The effect of FGF23 on tubular phosphate reabsorption is independent of PTH and calcitriol.^{37, 87} Whereas PTH promotes production of calcitriol, FGF23 suppresses it. The ability of FGF23 to suppress PTH production might further contribute to decreased calcitriol synthesis. It is thus evident that FGF23, calcitriol and PTH are all involved in mineral metabolism in the gut, bone, kidney and PTH glands

Figure 1



Bone - kidney - gastrointestinal tract - parathyroid glands axes, mediated by fibroblast growth factor-23 (FGF-23). *Solid lines* indicate a stimulatory effect and *dashed lines* a negative regulation. FGF-23 is secreted from bone. In the kidney it suppresses phosphate reabsorption and production of calcitriol. FGF-23 also suppresses PTH secretion and might lower phosphate absorption from the gut (in essence, note that all effects of FGF-23 are expressed in a dashed line, namely are inhibitory). Calcitriol generated by the kidney promotes phosphate absorption from the gut and secretion of FGF-23, while suppressing that of PTH. The latter suppresses phosphate reabsorption in the proximal tubule (namely working in concert with FGF-23) and stimulates calcitriol production. Not shown in the figure is the stimulatory effect of dietary and serum phosphate on secretion of FGF-23 as the mechanism is still poorly understood. Adapted from reference 38, with permission.

with the ultimate goal of maintaining calcium and phosphate homeostasis. It should be noted though that patients with advanced chronic kidney disease (CKD) have secondary hyperparathyroidism in spite of very high serum FGF23 levels. In other words, FGF23 is unable to normalize serum PTH in this condition. One thought is that in CKD there is reduced expression of Klotho in both the kidneys and PTH glands causing relative end organ resistance to FGF23.⁵⁶

PATHOPHYSIOLOGY

Conditions associated with high FGF23 (Hyper FGF23)

High levels of FGF23 can be the result of increased production or decreased degradation of the hormone (*vide infra*).

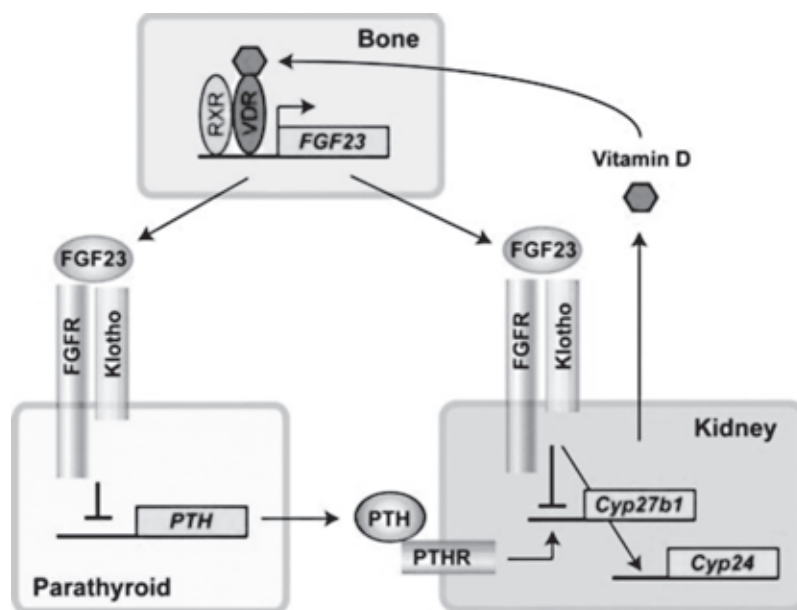
As discussed earlier, in the face of normal kidney function, high serum FGF23 levels result in low serum phosphate concentration due to low tubular thres-

hold for phosphate (TP/GFR) and consequently high losses of phosphate in the urine. Measured serum calcitriol might be normal, but considering the fact that hypophosphatemia is a strong stimulator of calcitriol production, serum calcitriol level is inadequately low relative to the degree of hypophosphatemia thus indicating inappropriate production of the active vitamin D metabolite. Chronic hypophosphatemia leads to rickets in children and osteomalacia in adults at a time serum PTH and calcium are normal as is urine calcium. Serum 25 D is typically normal unless low due to other reasons (e.g. nutritional), and as in all other cases of rickets/osteomalacia serum alkaline phosphatase activity is elevated. Skeletal x-rays in children show rickets and in all untreated patients renal ultrasound is normal.⁴

Conditions associated with low FGF23 (Hypo FGF23)

In the case of decreased production of biologically active FGF23, or in the case of increased degradation, its serum level will be low causing high serum P and

Figura 2



Presence of Klotho as co-receptor to FGF-23 in kidney and parathyroid glands. Note that in order to exert its physiologic effects FGF-23 requires the presence of Klotho in the receptor.

Abnormalities in Klotho resulting in its diminished activity will result in a pseudo-hypo FGF-23 condition, namely, a clinical and biochemical picture of low FGF-23 in the face of elevated serum levels of the hormone. From reference 56, with permission.

calcitriol levels. Of note, low serum levels of Klotho will have the same phenotype even if FGF23 levels are normal or elevated. The clinical picture will be that of extra-skeletal calcifications.

Another situation in which serum FGF23 level is low is in the setting of rickets caused by any genetic or acquired abnormalities in vitamin D metabolism, decreased calcium or rarely magnesium intake.⁸⁹ As in cases of rickets due to abnormalities in FGF23 metabolism (like XLH), the common denominator is low serum phosphate. However, in contrast to rickets caused by high serum FGF23 levels, where serum PTH is normal, in rickets due changes in vitamin D, Ca or Mg metabolism serum PTH level is uniformly elevated.⁷³ In the latter cases one can relate to the low FGF23 levels as a secondary phenomenon, trying to compensate for the low serum phosphate caused by the secondary hyperparathyroidism.⁸⁹ This is another demonstration of the limited ability of FGF23 to correct the hypophosphatemia caused by elevated PTH.

FGF23 in the patient with chronic kidney disease (CKD) and post-transplant

Serum levels of FGF23 increase in CKD as early as when the glomerular filtration rate (GFR) drops below 90 ml/min/1.73m².^{43,51} Furthermore, in the earliest stages of CKD, serum FGF23 levels rise before an increase in PTH is noted.⁵¹ The increased FGF23 seems to be crucial in maintaining a normal serum phosphate level by increasing urinary phosphate excretion, but the high FGF23 levels lead to reduced calcitriol production, consequently a modest reduction in serum calcium, and as a result an increase in PTH. The above pathophysiologic mechanism explains the predominant phenotype of mineral metabolism in early CKD: normal serum phosphate levels, high fractional excretion of phosphate, deficiency of calcitriol and elevated PTH levels. As GFR progressively declines, serum phosphate starts to rise and FGF-23 levels increase sharply to the point that dialysis patients can manifest 100- to 1000- fold elevations above the normal range both in adults and children.^{83,93} The use of non-calcium based phosphate-binders results in lower serum phosphate and FGF23 levels in both research animals and humans.^{68,77} In the post-transplant patient, persistently elevated FGF23 levels as a residual from the preceding ESRD, can result in increased urine phosphate losses, hypophosphatemia and possible bone demineralization (*vide infra*).^{7,20,29}

HUMAN DISEASES ASSOCIATED WITH ABNORMALITIES IN SERUM FGF23

Hyper FGF23

A. Tumor-induced osteomalacia (TIO) and rickets (TIR)

As aforementioned this acquired rare illness is seen mostly in adults with mesenchymal tumors producing excessive amounts of FGF23, however the condition was reported also in children.³⁰ The patients, previously healthy, present with muscle weakness, fatigue, bone pain, decreased ability to walk and fractures. Besides the biochemical findings described above, bone biopsy shows osteomalacia.⁴⁰ Implantation of tumor cells into healthy mice caused phosphaturia.²⁴

The tumors are small and difficult to detect but diagnosis has improved with implementation of new diagnostic techniques as specific bone scan (Octeroscan), nuclear magnetic resonance (MRI) and positron emission tomography (PET). Another diagnostic tool is the measurement of FGF23 in samples of venous blood from different location in the extremities. The tumors are benign but may recur.²²

Once the tumor is removed in its entirety the hypophosphatemic osteomalacia resolves. However all the time there is tumor tissue in the body there is a need to treat the patient with phosphate and calcitriol. More recently cinacalcet, a calcium-sensing receptor agonist was successfully tried in two such patients, allowing the use of significantly lower doses of phosphate and calcitriol.³⁹

A rare condition similar to TIO is that of linear nevus sebaceous syndrome (epidermal nevus syndrome). Especially when diagnosed in children it is often associated with hypophosphatemic rickets with biochemical profile identical to the one in TIO. Serum FGF23 levels were reported to be high and normalize with resolution of all other abnormalities following successful complete surgical resection of the dermal lesion.⁴⁸

B. X-linked hypophosphatemic rickets (XLH)

The incidence of this most common form of genetic rickets is 1:20,000.⁸⁸ Whereas boys manifest the full blown disease, females may show a spectrum ranging from mild, asymptomatic hypophosphatemia, to a picture identical to that seen in boys.

Children present with bowed legs and waddling gait and if stay untreated at later age develop orthopedic malformations in the lower extremities, poor growth and dental abscesses. Adults patients suffer from bone pain and development of calcified ligaments (enthesopathy), though it is unclear if this complication is part of the natural history of the disease or of its treatment. There are variations in the phenotypic expression among families probably depending on the PHEX mutation (*vide infra*).

Patients with XLH, as well as the animal model of the Hyp mouse, have mutations in their PHEX gene located on the X chromosome. The gene encodes an endopeptidase, and for some time it was thought that the mutations prevent from cleavage of FGF23, resulting in high serum level.⁴ This theory is now under question and currently no good explanation to associate the abnormalities in PHEX gene and high serum FGF23 levels exists.³⁸

Treatment of XLH consists of high oral doses of phosphate, given four times a day and calcitriol. The latter is given not only to enhance phosphate absorption from the gut but also to suppress PTH, which is stimulated due to the mild decrease in serum ionized calcium associated with oral phosphate intake.⁶ With balanced treatment rickets is healed growth improves and dental abscesses prevented. However the treatment is often associated with development of nephrocalcinosis and secondary hyperparathyroidism. If stimulation of PTH glands continues the hyperparathyroidism may become tertiary and the patients may develop hypercalcemia, hypertension and kidney damage, at times irreversible.⁴ The introduction of the calcimimetic cinacalcet may prevent from the development of hyperparathyroidism and may allow the use of lower doses of phosphate and calcitriol thus lowering the incidence of complications caused by the two agents.⁵ More importantly, recent studies in the Hyp mouse showed that the use of antibodies to FGF23 reverse the disease.⁹ A preliminary study on the use of the antibodies in adults with XLH has just begun.¹

C. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR)

ADHR was the first disease to be found to be associated with the FGF23 gene. In this disease, described first in 1971, the cause for high serum

FGF23 level is a missense mutation in chromosome 12p13, causing the FGF23 molecule to be resistant to cleavage by proteolytic activity. Genetic studies established that the penetrance is incomplete with variable symptomatology and biochemical findings depending on the age at presentation.^{2, 26} Whereas children present with similar findings to those with XLH, adults present with symptoms similar to those in patients with TIO/TIR (*vide supra*). In many adult females, pregnancy is a trigger for development of symptoms. Some children show decrease in phosphate wasting during puberty.^{2, 26, 27} Treatment of symptomatic patients is the same as in XLH.

D. Autosomal recessive hypophosphatemic rickets (ARHR)

This rare type of rickets is seen mostly in consanguineous kindreds and is due to homozygous mutation. Serum FGF23 levels are either elevated or normal, but "normal" in the face of hypophosphatemia indicates inappropriately high secretion.^{32, 63} The abnormality is an inactivation mutation of the gene encoding dentin matrix protein 1 (DMP1) which is a bone and tooth specific protein and normally suppresses FGF23 secretion.^{16, 70}

E. Fibrous Dysplasia and McCune - Albright syndrome

Fibrous Dysplasia (FD) is characterized by fibrous skeletal lesions and associated mineralization defects. The skeletal lesion might be monostotic (solitary) or polyostotic (multiple lesions). When the patient also has abnormal skin pigmentation and premature sexual development the condition is known as McCune - Albright syndrome (MAS). Some patients with FD/MAS develop hypophosphatemia due to low tubular threshold for phosphate (TP/GFR), caused by high circulating levels of FGF23. Both FGF23 mRNA and the protein are expressed in the dysplastic bone lesions.^{55, 77} Interestingly treatment with bisphosphonates in these patients resulted in decreased in serum FGF23 level and improved TP/GFR.¹⁰⁰ This latter observation requires further confirmation.

Hypo FGF23

One should think of tumoral calcinosis as the mirror image of hypophosphatemic rickets. The disorder is transmitted in an autosomal recessive mode and is characterized by painful depositions of calcium and phosphate in soft tissues, particularly around joints.^{18, 64, 90}

Serum phosphate and calcitriol levels are high. The low serum FGF23 levels are either due to inactivating mutations in the FGF23 gene^{10, 59} or to mutations in GALNT3 gene. The latter encodes an enzyme which is responsible for glycosylation of FGF23, and in its absence FGF23 is prone to enhanced degradation.^{36, 90}

Tumoral calcinosis can be caused also by an abnormality in the *klotho* gene. This extremely rare disease is transmitted in an autosomal recessive mode and has a clinical and biochemical picture identical to the one seen in patients with low FGF23.⁴⁹ Interestingly a rare mutation in this gene which causes gain of function leads to increased plasma *Klotho* levels and consequently hypophosphatemic rickets.²¹

The patient with chronic renal failure and post-transplant

As discussed earlier, patients with advanced chronic renal failure universally develop hyperphosphatemia combined with high FGF23 levels. Increased FGF23 is associated with more rapid progression of CKD in adults but it is unknown if this represents a direct effect of FGF23 or if the high hormone level is a biomarker of phosphate-related or other toxicity.^{35, 98} The possibility of a direct effect of phosphate or FGF23 is supported by animal and human studies in which dietary phosphate restriction, which is known to lower FGF23 levels, was associated with slower progression of CKD.^{14, 67, 71} Some investigators have proposed nephrocalcinosis as a mechanism of phosphorus-associated renal toxicity.^{45, 74}

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality in adults with ESRD and renal transplant recipients.⁹¹ Although major cardiovascular events are rare in children, left ventricular hypertrophy and subclinical atherosclerosis are often present even in young kidney transplant recipients.^{15, 97} Several observational studies in adults suggest that increased FGF23 is independently associated with mortality, left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction and atherosclerosis in patients with high or even normal serum phosphate levels.^{44, 65, 66} In a preliminary study of pediatric hemodialysis patients, increased FGF23 was associated with elevated left ventricular mass index.⁸¹ It is uncertain if the links between FGF23 excess, cardiovascular disease and death are causal or if FGF23 is a biomarker of other pathological mechanisms. However, if FGF23 is mechanistically linked to adverse outcomes independent of serum phosphate, then it would be a novel

therapeutic target for improving outcomes in patients with ESRD.

In contrast to the hyperphosphatemia seen during renal failure, hypophosphatemia due to inappropriate urinary phosphate wasting is a frequent metabolic complication of the early period following kidney transplantation, affecting up to 90% of patients.^{7, 20, 29} Although in most affected individuals the hypophosphatemia resolves within the first months post-transplant, 6-27% of patients, both adults and children, continue to have low serum phosphate levels for months to years.^{25, 28, 80} In these patients, hypophosphatemia can contribute to complications such as muscle weakness, osteomalacia, fractures and metabolic encephalopathy.^{23, 47, 60} It has traditionally been thought that the hypophosphatemia is caused by the persistence of secondary hyperparathyroidism, a universal finding in patients with end-stage kidney disease, but several lines of evidence argue against a primary role for PTH.^{41, 72} For instance, urinary phosphate wasting can occur despite low levels of PTH, such as in patients who have previously undergone parathyroidectomy, and it can persist after elevated PTH levels have normalized.^{41, 72} More recent studies showed that post-transplant hypophosphatemia is the result of persistently elevated FGF23 levels. In a study on 27 adult recipients of living donor kidney transplants hypophosphatemia (defined as serum phosphate < 2.6 mg/dL) occurred in 85% of patients and 37% developed severe hypophosphatemia (defined as serum phosphate < 1.5 mg/dL).²⁰ In multivariable-adjusted analyses, FGF23 was independently associated with post-transplant serum phosphate levels, urinary excretion of phosphate and inversely with that of serum calcitriol levels. Additional studies confirmed this association between high post-transplant FGF23 serum level and hypophosphatemia, but also found that high PTH levels, as expected, further contribute to it.^{28, 29}

Persistently high urinary phosphate excretion induced by high FGF23 and PTH could reflect an appropriate purge of phosphate that accumulated during the period of ESRD. However, persistently elevated fractional excretion of phosphate could be inappropriate, particularly if causing severe hypophosphatemia and if skeletal phosphate release is required to balance urinary losses of the mineral. Thus, one adverse effect of persistent FGF23-induced urinary phosphate loss could be gradual bone demineralization, which in combination with steroids, high frequency of vitamin D deficiency, and FGF23-mediated inhibition of calcitriol syn-

thesis could predispose the patients to osteomalacia, osteoporosis and increased risk of fracture. Indeed, bone mineral density can decline rapidly in the first year after successful transplantation and can continue to be low to a lesser extent for years thereafter in a substantial proportion of patients.^{3,94} As a result, the risk of fracture among kidney transplant recipients is significantly greater than in the general population³, with hip fracture rates actually higher among transplant recipients than dialysis patients.¹³ In children, the incidence of vertebral fracture after kidney transplantation was approximately 140 times higher than the general population.⁴⁶ A uniquely important question in the area of pediatric kidney transplantation is whether the metabolic abnormalities caused by the FGF23 excess might exert adverse effects on growth similar to those seen in children with primary FGF23 excess, like XLH.

TREATMENT

At the moment there is no direct way to intervene in FGF23 pathophysiology. Studies in rats showed that cinacalcet, a calcimimetic agent acting on the calcium sensing receptor in the parathyroid glands lowers levels of PTH, 1,25-dihydroxyvitamin D and thus FGF23, and increases serum phosphate levels.³⁴ We recently reported that Cinacalcet might allow the use of lower doses of phosphate and calcitriol required to treat hypophosphatemia in patients with X-linked hypophosphatemia.^{5,6} A similar outcome was observed in adults with TIO/TIR treated with the calcimimetic, although their serum FGF23 levels remained high.³⁹ In hypercalcemic kidney transplant recipients, cinacalcet lowered serum calcium and raised serum phosphate levels.^{62,82} By minimizing PTH-mediated phosphaturia and modestly reducing FGF23, cinacalcet might be an option in some post renal transplant patients with hypophosphatemia, but its long-term efficacy and safety in particular in children has not been established.

Anti-FGF23 antibodies improve hypophosphatemia and calcitriol deficiency in animal studies of Hyp mice and a preliminary study on their use in humans with XLH has just begun.^{1,9} If successful it may have implications for other conditions of hyper FGF23 in the face of normal kidney function. As aforementioned, any therapeutic intervention might be more complicated in the patient with advanced renal failure.

At the moment no trials are conducted in the less common conditions of decreased serum levels of FGF23 and Klotho, although they may have a great potential as anti-aging agents.

CONCLUSIONS, CLINICAL APPLICATIONS AND POTENTIAL USES OF FGF23

The discovery of FGF23 enabled us to decipher some unknown issues in phosphate physiology and pathophysiology as follows:

1. FGF23 is a phosphaturic hormone acting by decreasing renal reabsorption of phosphate in the proximal tubule
2. FGF23 decreases the activity of the enzyme 1 alpha-hydroxylase resulting in decreased production of 1,25 (OH)₂ vitamin D (Calcitriol)
3. Elevated FGF23 levels are instrumental in most genetic forms of rickets
4. Very low levels of FGF23 are associated with hyperphosphatemia and extra-skeletal calcifications
5. FGF23 levels are increased early in the course of chronic renal failure
6. Hypophosphatemia after renal transplantation can be explained in some patients by persisting elevated levels of FGF23

Besides its importance in our understanding of the pathophysiology of certain disorders in phosphate metabolism, FGF23 has several potential clinical applications:

1. Serum FGF23 level combined with that of PTH can quickly direct the differential diagnosis of the child with rickets to either due to abnormalities in phosphate metabolism (high FGF23, normal PTH) or vitamin D, Ca and Mg metabolism (high PTH, low FGF23).
2. Elevated serum FGF23 in the face of mild to moderate renal failure may be the first sign, preceding that of elevated PTH, of increased phosphate burden, indicating the need to start to restrict dietary phosphate intake and if needed the use of phosphate binders.
3. In the post-transplant patient with hypophosphatemia, FGF23 may indicate its etiology and consequently the way to treat it. In case FGF23 is elevated, phosphate supplementation will be required,

whereas if PTH is elevated calcitriol is the drug of choice. In both conditions there might be room to try Cinacalcet.

4. Cinacalcet may be a “bridge” in treating primary hyper FGF23 condition, by suppressing PTH thus elevating TP/GFR, until more direct treatment is developed (*see item E*)
5. Antibodies to FGF23 or other means to affect its blood level or its interaction with its receptor open a new potential and promising therapeutic avenues.
6. FGF23 may become a new investigative tool of the pathophysiology of the abnormal mineral metabolism in renal failure and possibly a interventional target
7. Klotho and FGF23 may become investigation tools of the process of aging, and potential targets for treatment.

Acknowledgments

Supported by the Sam and Helen Kaplan Research Fund in Pediatric Nephrology and the Eric McClure Research Fund in Pediatric Bone and Mineral Disorders. I am thankful to Ms. Regina Johnson for her dedicated administrative assistance.

Conflict of interest

The author declares that he has no conflict of interest and no financial relationships that might have influenced the present work.

REFERENCES

1. A study of KRN23 in X-linked hypophosphatemia. (2010) NCT 00830675. www.clinicaltrials.gov.
2. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. (2000) *Nat Genet* 26:345-348
3. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). (2009) *Kidney Int Suppl* 113: S1-130.
4. Alon US (2006) Hypophosphatemic Vitamin D-Resistant Rickets. In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 6th ed. American Society of Bone and Mineral Research, Washington DC, pp 342-345.
5. Alon US, Haney C, Moore WV (2010) Cinacalcet: A novel adjuvant treatment for XLH. *Pediatr Nephrol* 25:1907.
6. Alon US, Levy-Olomucki R, Moore WV et al (2008) Calcimimetics as an adjuvant treatment for familial hypophosphatemic rickets. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 658-664.
7. Ambuhl PM, Meier D, Wolf B et al (1999) Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. *Am J Kidney Dis* 34: 875-883.
8. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA et al (2006) Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3144-3149.
9. Aono y, Yamazaki y, Yasutake j, et al (2009) Therapeutic effects of anti-FGF23 antibodies in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Bone Miner Res* 24: 1879-1888.
10. Araya K, Fukumoto S, Backenroth R et al (2005) A novel mutation in fibroblast growth factor 23 gene as a cause of tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5523-5527
11. Arking DE, Becker DM, Yanek LR et al (2003) KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 72:1154-1161.
12. Arking DE, Krebsova A, Macek M et al (2002) Association of human aging with a functional variant of klotho. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:856-861.
13. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D et al (2002) Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 288:3014-3018.
14. Barsotti G, Cupisti A, Moriconi L et al (1995) Effects of reduced protein intake in rats with congenital polycystic kidney without renal failure. *Contrib Nephrol* 115: 134-136.
15. Basiratnia M, Fazel M, Lotfi M et al (2010) Subclinical atherosclerosis and related risk factors in renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 25: 343-348.
16. Batsepe M, Juppner H (2008) Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 9:171-180.
17. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V (2007) The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 117:4003-4008.
18. Benet-Pages A, Orlik P, Strom TM et al (2005) An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Hum Mol Genet* 14:385-390.
19. Bergwitz C, Huppner H (2010) Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D and fgf23. *Annu Rev Med* 61:91-104.
20. Bhan I, Shah A, Holmes J et al (2006) Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary 'Hyper-Phosphatoninism'? *Kidney Int* 70: 1486-1494.
21. Brownstein CA, Adler F, Nelson-Williams C, et al (2008) A translocation causing increased alpha-klotho level results in hypophosphatemic rickets and hyperparathyroidism. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:3455-3460.
22. Cai Q, Hodgeson SF, Kao PC et al (1994) Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 330:1645-1649.
23. Cruz EA, Lugon JR, Jorgetti V (2001) Histologic evolution of bone disease 6 months after successful kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 44: 747-756.
24. Chalew SA, Lovchik JC, Brown et al (1996) Hypophosphate-

- mia induced in mice by transplantation of a tumor-deprived cell line from a patient with oncogenic rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab* 9:593-597.
25. Economidou D, Dovas S, Papagianni A et al (2009) FGF-23 Levels before and after Renal Transplantation. *J Transplant* 2009: 379-382.
 26. Econs MJ, McEneaney PT (1997) Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate-wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 82:674-681.
 27. Econs MJ, McEneaney PT, Lennon F et al (1997) Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 13p13. *J Clin Invest* 100:2653-2657.
 28. Evenepoel P, Meijers BK, DE Jonge H, et al (2008) Recovery of hyperphosphatemia and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 1829-1836.
 29. Evenepoel P, Naesens M, Claes K et al (2007) Tertiary 'hyperphosphatemia' accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 7: 1193-1200.
 30. Eyskens B, Proesmans W, Van Damme B et al (1995) Tumor-induced rickets: a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 154:462-4.
 31. Farrow EG, White KE (2010) Recent advances in renal phosphate handling. *Nat Rev Nephrol* 6:207-217.
 32. Feng JQ, Ward LM, Liu S et al (2006) Loss of DMPI causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet.* 38:1310-1315.
 33. Ferrari SL, Bonjour JP, Rissoli R (2005) FGF-23 relationship to dietary phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1519-1524.
 34. Finch JL, Tokumoto M, Nakamura H et al (2010) Effect of paricalcitol and cinacalcet on serum phosphate, FGF-23, and bone in rats with chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 298: F1315-1322.
 35. Fliser D, Kollerits B, Neyer U et al (2007) Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 18: 2600-2608.
 36. Garringer HJ, Fisher C, Larsson TE et al (2006) The role of mutant UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine-polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3 in regulating serum intact fibroblast growth factor 23 and matrix extracellular phosphoglycoprotein in heritable tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4037-4042.
 37. Gattineni J, Bates C, Twombly K et al (2009) FGF23 decreases renal NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Renal Physiol.* Doi:10.1152/ajprenal.90742.2008.
 38. Gattineni J, Baum M (2010) Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF23): implications for disorders of phosphate metabolism. *Pediatr Nephrol* 25:591-601.
 39. Geller JL, Khosravi A, Kelly MH et al (2007) Cinacalcet in the management of tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 22:931-937.
 40. Gore MO, Welch BJ, Geng W et al (2008) Renal phosphate wasting due to tumor-induced osteomalacia: a frequently delayed diagnosis. *Kidney Int.* doi:10.1038/li.2008.355.
 41. Green J, Debby H, Lederer E et al (2001) Evidence for a PTH-independent humoral mechanism in post-transplant hypophosphatemia and phosphaturia. *Kidney Int* 60: 1182-1196.
 42. Gupta A, Winer K, Econs MJ et al (2004) FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4489-4492.
 43. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al (2005) Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16: 2205-2215.
 44. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al (2008) Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 359: 584-592.
 45. Habbig S, Beck BB, Feldkötter M et al (2009) Renal allograft calcification -- prevalence and etiology in pediatric patients. *Am J Nephrol* 30: 194-200.
 46. Helenius I, Remes V, Salminen S et al (2006) Incidence and predictors of fractures in children after solid organ transplantation: a 5-year prospective, population-based study. *J Bone Miner Res* 21:380-387.
 47. Higgins RM, Richardson AJ, Endre ZH, et al (1990) Hypophosphatemia after renal transplantation: relationship to immunosuppressive drug therapy and effects on muscle detected by ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Nephrol Dial Transplant* 5: 62-68.
 48. Hoffman WE, Hueppner HW, Deyoung BR et al (2005) Elevated fibroblast growth factor-23 in hypophosphatemic linear nevus sebaceous syndrome. *Am J Med Genet* 134:233-236.
 49. Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML et al (2007) A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. *J Clin Invest* 117:2692-2701.
 50. Ito N, Fukumoto S, Takeuchi Y (2007) Effect of acute changes of serum phosphate on fibroblast (FGF)23 levels in humans. *J Bone Miner Metab* 25:419-422.
 51. Ix JH, Shlipak MG, Wassel CL et al (2010) Fibroblast growth factor-23 and early decrements in kidney function: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 25: 993-997.
 52. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T et al (2003) Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 348:1656-1663.
 53. Kato K, Jeanneau C, Tarp MA (2006) Polypeptide G1Nac-transferase T3 and familial tumoral calcinosis. Secretion of fibroblast growth factor 23 requires O-glycosylation. *J Biol Chem* 281:18370-18377.
 54. Kawaguchi H, Manabe N, Miyaura C (1999) Independent impairment of osteoblast and osteoclast differentiation in klotho mouse exhibiting low-turnover osteopenia. *J Clin Invest* 104:229-237.
 55. Kobayashi K, Imanishi Y, Koshiyama H et al (2006) Expression of FGF23 is correlated with serum phosphate level in isolated fibrous dysplasia. *Life Sci* 78:2295-2301.
 56. Kuro-o M (2010) Overview of the FGF23-Klotho axis. *Pediatr Nephrol* 25:583-590.
 57. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H (1997) Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 390:45-51.
 58. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD et al (2005) Suppression of

- aging in mice by the hormone Klotho. *Science* 309:1829-1833.
59. Larsson T, Yu X, Davis SI et al (2008) A novel recessive mutation in fibroblast growth factor-23 causes familial tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2424-2427.
60. Levi M (2001) Post-transplant hypophosphatemia. *Kidney Int* 59: 2377-2387.
61. Liu S, Tang W, Zhou J et al (2007) Distinct roles for intrinsic osteocyte abnormalities and systemic factors in regulation of FGF23 and bone mineralization in Hyp mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293: E1636-1644.
62. Lopez V, Toledo R, Sola E, et al. Treatment with cinacalcet in 29 kidney transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 2009; 41: 2394-2395.
63. Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pages et al (2006) DMPI mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet.* 38:1248-1250.
64. Lyles KW, Burkes EJ, Ellis GJ et al (1985) Genetic transmission of tumoral calcinosis: autosomal dominant with variable clinical expressivity. *J Clin Endocrinol Metab* 60:1093-1096.
65. Mirza MA, Hansen T, Johansson L et al (2009) Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3125-3131.
66. Mirza MA, Larsson A, Melhus H, (2009) Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis* 207: 546-551.
67. Moe SM, Chen NX, Seifert MF, et al (2009) A rat model of chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Kidney Int* 75: 176-184.
68. Nagano N, Miyata S, Abe M et al (2006) Effect of manipulating serum phosphorus with phosphate binder on circulating PTH and FGF23 in renal failure rats. *Kidney Int* 69:425-427.
69. Nakatani T, Sarraj B, Ohnishi M (2009) In vivo genetic evidence for klotho-dependent, fibroblast growth factor 23 (Fgf23)-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis. *FASEB J* 23:433-441.
70. Narayanan K, Ramachandran A, Hao J et al (2003) Dual functional roles of dentin matrix protein 1. Implications in biomineralization and gene transcription by activation of intracellular Ca²⁺ store. *J Biol Chem* 278:17500-17508.
71. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG et al (2010) Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol* 5:286-291.
72. Parfitt AM, Kleerekoper M, Cruz C (1986) Reduced phosphate reabsorption unrelated to parathyroid hormone after renal transplantation: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 12: 356-362.
73. Pataragarn A, Alon US (2001) Antacid-induced rickets in infancy. *Clin Pediatr* 40:389-393.
74. Pinheiro HS, Camara NO, Osaki KS et al (2005) Early presence of calcium oxalate deposition in kidney graft biopsies is associated with poor long-term graft survival. *Am J Transplant* 5: 323-329.
75. Prie D, Friedlander G (2010) Genetic disorders of renal phosphate transport. *N Engl J Med* 362:2399-2409.
76. Quarles LD (2008) Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 118:3820-3828.
77. Riminucci M, Collins M, Fedark N et al (2003) FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 112:683-692.
78. Saito H, Kusano K, Kinoshita M (2003) Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ production. *J Biol Chem* 278:2206-2211.
79. Saito H, Maeda A, Ohtomo S (2005) Circulating FGF-23 is regulated by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and phosphorus in vivo. *J Biol Chem* 280:2543-2549.
80. Sanjad SA, Ibrahim A, AL Shorafa S et al (2001) Renal tubular dysfunction following kidney transplantation: a prospective study in 31 children. *Transplant Proc* 33: 2830-2831.
81. Seeherunvong W, Abitbol C, Chandar J et al (2010) Fibroblast growth factor 23 (FGF23) and left ventricular hypertrophy (LVH) in children on dialysis. (Abstract submitted to American Society of Nephrology 2010).
82. Serra AL, Wuhrmann C, Wuthrich RP. Phosphatemic effect of cinacalcet in kidney transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 1151-1157.
83. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T et al (2004) Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 44: 250-256.
84. Shimada T, Hasegawa Y, Yamazaki Y (2004) FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 19:429-435.
85. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y (2004) Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 113:561-568.
86. Shimada T, Mizutani S, Muto T et al (2001) Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:6500-6505
87. Shimada T, Yamazaki Y, Takahashi M et al (2005) Vitamin D receptor-independent FGF23 actions in regulation phosphate and vitamin D metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F1088-F1095.
88. Tenenhouse HS, Econs MH (2001) Mendelian hypophosphatemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw-Hill New York, 99 5039-5067.
89. Tiosana D, Hochberg Z (2009) Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab* 27:392-401.
90. Topaz O, Shurman DL, Bergman R et al (2004) Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis. *Nat Genet* 36:579-581.
91. United States Renal Data System. Annual data report. 2009. Volume 2. Chapter 7: Transplantation. HYPERLINK "http://www.usrds.org/2009/pdf/V2_07_09PDF" http://www.usrds.org/2009/pdf/V2_07_09PDF Access 1 June 2010.
92. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T et al (2006) Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 444:770-774.
93. van Husen M, Fischer AK, Lehnhardt A, et al (2010) Fibroblast growth factor 23 and bone metabolism in children with

- chronic kidney disease. *Kidney Int* 78:200-206.
94. Valta H, Makitie O, Ronnholm K (2009) Bone health in children and adolescents after renal transplantation. *J Bone Miner Res* 24: 1699-1708.
 95. Weber TJ, Liu S, Indridason OS et al (2003) Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res* 18:1227-1234.
 96. White KE, Evans WE, O'Riordan JLH et al (2000) Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 26:345-248.
 97. Wilson AC, Greenbaum LA, Barletta GM, et al (2010) High prevalence of the metabolic syndrome and associated left ventricular hypertrophy in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 14: 52-60.
 98. Wolf M (2010) Forging Forward with 10 Burning Questions on FGF23 in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 21: 427-1435.
 99. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N et al (2000) Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun* 277:494-498.
 100. Yamamoto T, Imanishi Y, Kinoshita E et al (2005) The role of fibroblast growth factor 23 for hypophosphatemia and abnormal regulation of vitamin D metabolism in patients with McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Metab* 23:231-237.
 101. Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, et al. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4957-4960.
 102. Yamazaki Y, Tamada T, Kasai N, et al (2008) Anti-FGF23 neutralizing antibodies show the physiological role and structural features of FGF23. *J Bone Miner Res* 23: 1509-1518.
 103. Yu X, Sabbagh Y, Davis SI et al (2005) Genetic dissection of phosphate- and vitamin D-mediated regulation of circulation FGF23 concentrations. *Bone* 36:971-977.

DAÑO RENAL AGUDO ASOCIADO A ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS: Rol del nefrólogo pediátrico

Dr. Felipe Cavagnaro^a

INTRODUCCIÓN

La interrelación entre enfermedad renal y cáncer es compleja y recíproca, y los nefrólogos, entre otros múltiples especialistas, tienen un rol importante en el cuidado de pacientes con enfermedades oncológicas, ya que problemas renales agudos y crónicos asociados a esta patología son frecuentes. Los primeros pueden presentarse antes de la identificación del tumor, coincidentes con su diagnóstico, o ser una consecuencia secundaria o terciaria de su tratamiento (*Figura 1*). La incidencia de **Daño Renal Agudo Asociado a Cáncer (DRAC)** en pediatría es desconocida, aunque no será sorprendente que los nefrólogos pediátricos nos veamos frecuentemente enfrentados a este diagnóstico, en la medida en que los avances científicos y tecnológicos nos han ido permitiendo rescatar pacientes oncológicos en situaciones clínicas cada vez más graves. Por otro lado, la correcta prevención de situaciones conducentes a DRAC influye directamente en el pronóstico vital de estos pacientes, ya que la mortalidad del cáncer asociado a daño renal agudo es mayor que sin él. Además, la presencia de DRAC puede interferir en el óptimo tratamiento de un cáncer al requerir disminución de dosis quimioterápicas o contraindicar un tratamiento potencialmente curativo.¹⁻⁶

Este artículo se enfocará en describir, abreviadamente, aquellas situaciones clínicas del ámbito oncológico en las que el nefrólogo pediátrico debe tener algún mayor grado de conocimiento de la fisiopatología, de la

evaluación clínica y de laboratorio, y del enfoque terapéutico del DRAC, sin incluir las asociadas al trasplante de médula ósea. El daño renal crónico relacionado a enfermedades oncológicas, tema que será tratado en un próximo artículo, puede ser secundario a un daño renal agudo severo, a un efecto nefrotóxico acumulativo (ejemplo: quimio y radioterapia), a la necesidad de nefrectomías extensas o debido a complicaciones a largo plazo (ejemplo: obstrucción urinaria).⁷⁻⁹

DRAC DIRECTO O PRE-TRATAMIENTO

El cáncer puede afectar, directamente y de múltiples maneras, al riñón, aunque la masa tumoral pueda encontrarse a distancia. Ocasionalmente, algunos tipos de DRAC directos pueden constituirse en un síndrome paraneoplásico, sugiriendo la búsqueda del tumor maligno oculto.

a) Infiltración

La diseminación metastásica de un tumor primario al riñón no es infrecuente, pero raramente causa un compromiso renal evidente, aunque puede observarse en tumores de rápido crecimiento, como lo son los linfomas y las leucemias agudas. Destaca en estos casos un crecimiento renal anormal y un sedimento urinario con escasas alteraciones. Ocasionalmente, la única manera de diagnosticar la infiltración tumoral es a través de una biopsia renal.^{2,3}

b) Compresión extrínseca

Aunque muy infrecuente, algunos tumores primarios, especialmente aquellos de origen retroperitoneal como *Neuroblastomas* y *Sarcomas*, y metástasis ganglionares, pueden comprimir el riñón y/o su

a. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina Clínica Alemana. Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

vasculatura, causando isquemia e hipertensión arterial secundaria. Este fenómeno también ha sido observado en niños en casos de hiperesplenismo tumoral.^{10,11}

c) **Obstrucción**

La obstrucción del flujo urinario puede dividirse en intrarrenal y extrarrenal. En el primer grupo destaca el depósito tubular de ácido úrico, calcio y cadenas livianas. Entre las causas de obstrucción extrarrenal destacan la obstrucción ureteral (bilateral o unilateral en monorrenos) por tumores abdominales (gastrointestinales, urológicos, ginecológicos) y retroperitoneales (sarcomas). Infrecuentemente el tumor puede afectar el vaciamiento vesical en el caso de tumores pélvicos. La ecografía de vía urinaria es vital para comprobar este diagnóstico, aunque en los primeros días puede no notarse una hidronefrosis que lo sugiera.¹⁻⁴

d) **Glomerulopatías paraneoplásicas**

Existen diversos tipos de glomerulopatías asociadas a cáncer, y en muchas de éstas el correcto tratamiento del tumor conduce a una mejoría de la glomerulopatía. La expresión clínica del compromiso renal puede ser leve (proteinuria discreta, microhematuria) o muy evidente (síndrome nefrótico ó nefrítico). Destacan entre estas asociaciones la *Nefropatía Membranosa* vinculada a tumores sólidos (pulmón, colon) y a leucemias crónicas, la *Enfer-*

medad por Cambios Mínimos y Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria en linfomas y leucemias, y la *Amiloidosis* en linfoma de Hodgkin, carcinoma renal y leucemias crónicas. Existen también numerosas *Glomerulonefritis Proliferativas* (incluyendo membranoproliferativa, rápidamente progresiva, pauciinmune) asociadas a tumores sólidos y hematológicos aunque la relación etiológica entre estas condiciones aun no ha sido probada.^{3,4}

e) **Microangiopatía trombótica**

Aunque más frecuentemente asociado a quimioterapia, este tipo de daño microvascular, ejemplificado por el *Síndrome Hemolítico Urémico* (SHU) y el *Púrpura Trombopénico Trombótico* (PTT), puede relacionarse directamente a la presencia de tumores sólidos, especialmente si son productores de mucina, dañando el endotelio vascular. Además, ha sido demostrado que algunos cánceres diseminados pueden tener una baja actividad de metaloproteasa ADAMTS 13, generando un PTT.^{3,5}

Esta complicación puede presentarse antes de diagnosticar el cáncer.

(Ver *Microangiopatía trombótica* en B.3.b)

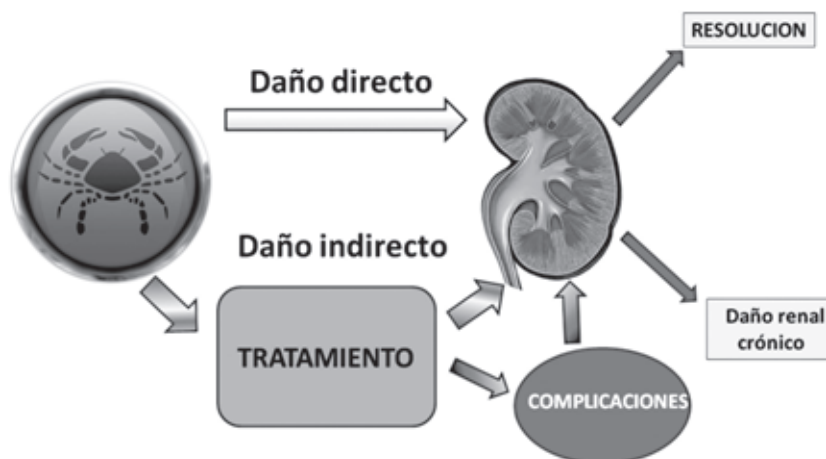
f) **Síndrome de Lisis tumoral espontáneo**

(Ver *Síndrome de lisis tumoral*)

g) **Daño túbulo-intersticial**

Además de situaciones de obstrucción intratubular descrito antes, puede existir daño túbulo-inter-

Figura 1. Mecanismos de daño renal asociado a cáncer



ticial no asociado a drogas, como ocurre con la *Hipercalcemia* relacionada a cáncer (destrucción ósea, producción tumoral de PTH-símil y/o calcitriol, etc.), en que hay vasoconstricción renal y depósitos de calcio en su parénquima.^{3,4}

DRAC INDIRECTO

Dentro de los efectos indeseados del tratamiento del cáncer, podemos nombrar tres grupos de DRAC: los asociados a drogas quimioterápicas con efecto nefrotóxico directo, los asociados a fármacos no quimioterápicos frecuentemente usados en oncología, y los asociados a complicaciones de estos pacientes durante su etapa terapéutica de inducción o mantención.

1. Nefrotoxicidad directa

por drogas quimioterápicas

Las drogas usadas en el tratamiento del cáncer pueden causar un variable daño renal y alteraciones electrolíticas, ya que éstas pueden afectar, en diferente intensidad, todas las estructuras del nefrón. Por otra parte, el riñón es una importante vía de eliminación de muchas de estas drogas, por lo que la presencia de DRAC puede alterar sus niveles plasmático y tisular, aumentando su toxicidad. Por esta razón es indispensable conocer lo más cercana posible la función renal de nuestros pacientes y ajustar las dosis de las drogas de acuerdo a ello. Algunos DRAC secundarios a drogas pueden ser irreversibles.^{3-5,12}

a) Drogas citotóxicas

Este grupo de drogas concentra una gran cantidad de nefrotóxicos, los que pueden causar daño por diferentes vías. Entre ellos destacan el *Cisplatino* y sus derivados, el *Metrotrexato* y la *Iofosfamida*. El Cisplatino causa daño tubular directo dosis dependiente, originando una nefropatía perdedora de sal con hiponatremia, hipomagnesemia e insuficiencia renal. El Metrotrexato, frecuentemente usado en cánceres hematológicos, causa toxicidad renal por cristalización y precipitación intratubular obstructiva, aunque también produce vasoconstricción arteriolar aferente. La disminución de la filtración glomerular puede aumentar la toxicidad del Metrotrexato en otros parénquimas. La Iofosfamida afecta principalmente al túbulo proximal y puede originar acidosis tubular renal distal y proximal, hipofosfatemia por pérdidas renales aumentadas de fosfato, síndrome de Fanconi,

poliuria por diabetes insípida nefrogénica e hipokalemia por pérdidas urinarias elevadas de potasio. Además, y al igual que la ciclofosfamida, esta droga puede causar cistitis hemorrágica.^{1,3-5,12}

b) Agentes biológicos

De uso cada vez más frecuente en diversas patologías inflamatorias, oncológicas e inmunológicas, los agentes biológicos pueden también condicionar daño renal. La *Interleukina-2 recombinante* puede inducir una extravasación capilar importante, llevando a una hipovolemia efectiva y falla prerrenal. El *Interferon alfa recombinante* puede causar proteinuria masiva con histología renal similar a la nefrosis por cambios mínimos; también está descrito necrosis tubular aguda con su uso en leucemias agudas.²⁻⁴

2. Nefrotoxicidad directa por fármacos no quimioterápicos

Al igual que en muchas otras patologías frecuentes en la infancia, algunas drogas con efecto nefrotóxicos suelen ser usadas en oncología pediátrica, con el agravante de su uso en situaciones clínicas predisponentes a dañar el riñón o en asociación con otras drogas con capacidad nefrotóxicas conocida, descritas antes.

a) Antibióticos

Entre los antibióticos destacan los aminoglicósidos (gentamicina, amikacina, tobramicina) que producen daño tubular directo y pueden causar falla renal no oligúrica asociada a hipokalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia. Interesantemente, la dosificación diaria única de los aminoglicósidos parece disminuir su efecto nefrotóxico sin disminuir su actividad bactericida.

La *Vancomicina* también está asociada a daño renal, aunque su incidencia ha disminuido en los últimos años, en la medida que ha mejorado la calidad de su formulación.^{1,2}

b) Antifúngicos

En este grupo de fármacos destaca la *Anfotericina B*, cuya toxicidad es dosis y tiempo dependientes. Este antifúngico aumenta la permeabilidad de las membranas celulares tubulares y produce vasoconstricción intrarrenal, originando poliuria, hipokalemia, hipomagnesemia, acidosis tubular renal y falla renal. Las formulaciones liposomales actuales de este fármaco han reducido notoriamente su toxicidad.^{1,2}

c) Antiinflamatorios no esteroideos

Esta familia de drogas, muy utilizadas en oncología

para el control del dolor y la fiebre, tiene un conocido efecto antiprostaglandínico, lo que puede bloquear la vasodilatación arteriolar aferente necesaria para compensar situaciones de hipoperfusión renal, frecuentes en este tipo de pacientes. Si bien discutible el grado relativo de nefrotoxicidad de estas drogas, el paracetamol parece ser más seguro en este sentido.^{2,13}

d) Medios de contraste

La nefrotoxicidad de estas soluciones, aportadas por vía Intravascular, pueden causar vasoconstricción intrarrenal y daño renal posterior. Esta complicación de su uso parece ser más frecuente en presencia de daño renal previo, asociación con otros nefrotóxicos, su uso intra arterial, administración de grandes volúmenes, o administración de medios de contraste no isoosmolares.^{1,2}

e) Otras

Este grupo comprende una innumerable lista de drogas con capacidad nefrotóxica, ya sea en forma directa, en sinergismo con otras drogas, o asociada a condiciones renales especiales. Estas drogas pueden ser usadas en cualquier momento en la terapia de pacientes con cáncer, por lo que es sugerente conocer su farmacodinamia, mecanismos de acción e interacciones farmacológicas. Mencionaremos los Inhibidores de la enzima convertidora, los anticineurínicos (ciclosporina) y los diuréticos.²

3. Complicaciones asociadas

Como puede ser esperable, la condición clínica de un paciente con cáncer, especialmente cuando ha iniciado su tratamiento, es de alto riesgo de complicaciones. Algunas de éstas pueden causar daño renal directo o a través de alteraciones hemodinámicas, mediadores inflamatorios, fenómenos isquémicos y acumulación de metabolitos endógenos con potencial nefrotóxico.

a) Síndrome de lisis tumoral post tratamiento

(Ver Síndrome de lisis tumoral)

b) Microangiopatía trombótica

Entre las drogas antitumorales más frecuentemente asociadas a este daño vascular destaca la *Mitomicina*, la *Gemcitabina* y la combinación de *Bleomicina* con *Cisplatino*. Su pronóstico es peor que la versión paraneoplásica, especialmente cuando ocurre posterior a un trasplante de médula ósea.

En el contexto de los hallazgos de laboratorio habituales, debe descartarse una Coagulación

Intravascular Diseminada, en el que si deben estar alteradas las pruebas de coagulación.^{1,3,5}

c) Infecciones/sepsis

Dada la inmunosupresión asociada al cáncer mismo y su tratamiento, sumado a la alta frecuencia de ruptura de barreras naturales a los microorganismos que nos colonizan (mucositis, vías venosas, catéteres uretrales, procedimientos diagnósticos invasivos, etc.), la infección en estos pacientes es un hecho frecuente y constituye la principal causa de DRAC. Entre las múltiples causas de daño renal en sepsis se encuentran la vasodilatación sistémica e hipovolemia circulante efectiva, mediadores inflamatorios nefrotóxicos, daño endotelial y formación de trombos en la microcirculación.

La evolución hacia sepsis grave y shock séptico, especialmente en pacientes muy inmunosuprimidos, conducen hacia una elevada mortalidad, en la que la falla renal es un factor independiente que eleva esa mortalidad.¹

d) Síndrome de obstrucción sinusoidal

Antes conocido como enfermedad veno-oclusiva, este síndrome ocurre principalmente en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. En ellos se desarrolla un intenso daño de los sinusoides hepáticos, produciendo un cuadro clínico caracterizado por ictericia, hepatomegalia dolorosa, edema y ascitis. La falla renal aguda es una complicación frecuente, y conlleva una alta mortalidad.⁵

e) Falla orgánica múltiple

Ya sea como producto de la toxicidad multisistémica de las drogas quimioterápicas, como de complicaciones microvasculares y/o infecciosas severas, la falla renal aguda puede producirse en un contexto de compromiso multiorgánico, en el que cada órgano comprometido puede empeorar, por diversos mecanismos, el funcionamiento de otros órganos alejados (síndromes hepatorenal, cardiorrenal, pulmón-riñón, etc.). Su mortalidad, de por sí alta, aumenta con el número de órganos afectados.^{1,14}

f) Daño prerrenal

Una hipovolemia efectiva que conduzca a una insuficiente perfusión renal es común de ver en pacientes oncológicos durante su tratamiento, produciéndose a través de hiperémesis, diarrea, mala ingesta oral (anorexia, disfagia), sudoración excesiva, fiebre y poliuria por resistencia tubular a la hormona antidiurética. Otras causas, como vasodilatación periférica y extravasación capilar mediada por

citokinas también pueden derivar en disminución de la volemia efectiva. Por otro lado, la verdadera gravedad del daño prerrenal puede estar dado en el elevado riesgo de daño renal intrínseco en pacientes con alteraciones metabólicas (hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercalcemia), uso de drogas nefrotóxicas (quimioterápicos, AINEs, antibióticos) y medios de contraste.^{2,3}

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

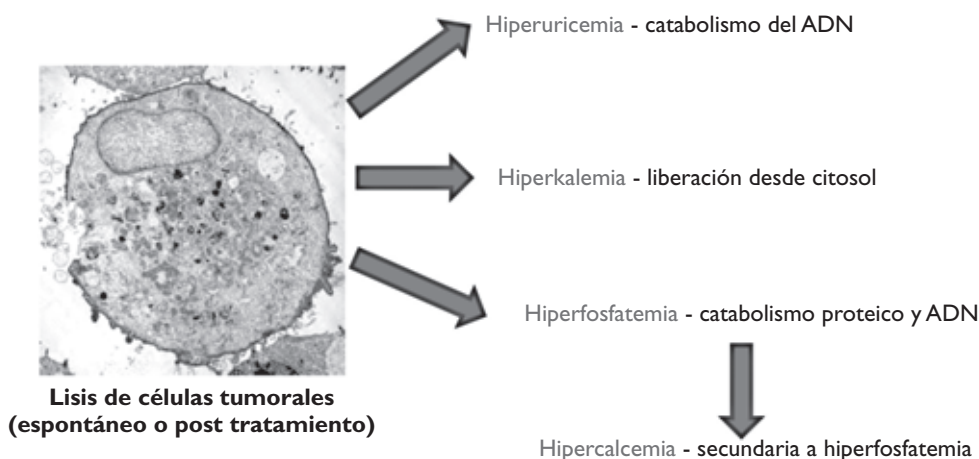
El Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) es una emergencia metabólica causada por una lisis masiva de células tumorales, liberando una gran cantidad de sustancias intracelulares a la circulación sistémica (*Figura 2*). La mayor frecuencia de SLT se observa dentro de las primeras 48 horas de tratamiento quimioterápico (corticoides, drogas citotóxicas) aunque pueden observarse casos de SLT espontáneo. El mayor riesgo de presentar esta situación se asocia a cánceres con gran masa tumoral, alta tasa de proliferación celular y alta sensibilidad a la quimioterapia. Este riesgo es aún mayor en niños con daño renal previo. Entre los cánceres más vinculados a SLT destacan el *Linfoma*

de Burkitt y la *Leucemia Linfoblástica Aguda*, aunque también ha sido descrito con otros tumores hematológicos y sólidos.

Las alteraciones de laboratorio características del SLT en niños son: hiperuricemia (ácido úrico ≥ 8 mg/dL), hiperkalemia (potasio ≥ 6 mEq/L), hiperfosfatemia (fósforo $\geq 6,5$ mg/dL) e hipocalcemia (calcio ≤ 7 mg/dL). Estas alteraciones metabólicas pueden poner a los paciente afectados en riesgo de complicaciones severas como daño renal agudo (creatinina $\geq 1,5$ veces el valor superior del rango normal ajustado por edad), arritmias cardíacas, edema pulmonar, convulsiones y muerte. El daño renal esta especialmente relacionado al depósito intratubular de cristales de ácido úrico y, eventualmente, de cristales de fosfato cálcico. La hiperuricemia se produce por la oxidación de una gran cantidad de purinas liberadas al destruirse el ADN de las células tumorales lisadas (*Figura 3*). La hiperfosfatemia, que conduce a hipocalcemia secundaria, se explica por el elevado contenido de fósforo en las células tumorales. Finalmente, la hiperkalemia se debe a la liberación masiva de grandes cantidades de potasio al extracelular, al ser el principal catión intracelular.

El mejor manejo del SLT es la prevención, por lo que debemos reconocer aquellos tumores con alto riesgo de presentar esta complicación. Una vez detectado el síndrome, cabe trasladar al paciente a un

Figura 2. Síndrome de lisis tumoral



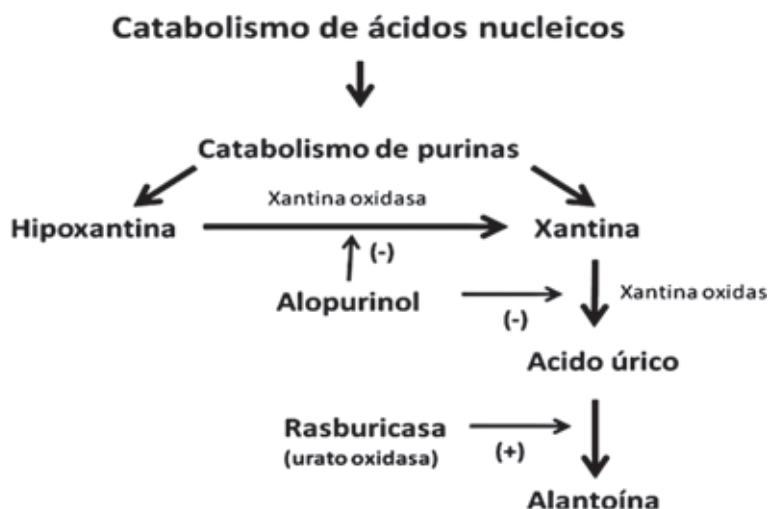
lugar donde pueda ser adecuadamente monitorizado, optimizar la hidratación y la diuresis, y solucionar aquellas alteraciones de riesgo vital inminente, como la hiperkalemia o la hipocalcemia severa. La alcalinización urinaria con bicarbonato de sodio es actualmente controversial, ya que puede aumentar la precipitación de cristales de fosfato cálcico, empeorar la hipocalcemia y aumentar la incidencia de depósitos de xantina intratubular. El manejo de la hiperuricemia consiste, además de una buena hidratación, en disminuir la producción de ácido úrico a partir de las purinas liberadas, lo que se logra con *Alopurinol*, un inhibidor competitivo de la xantina oxidasa, enzima que bloquea esta vía metabólica (*Figura 3*). Esta droga, que ha demostrado disminuir la incidencia de daño renal en SLT, no tiene efecto sobre el ácido úrico ya formado, por lo que su acción puede ser advertida solo algunos días después de iniciado su uso. Además, puede dar origen a un elevado nivel sanguíneo de xantina, metabolito que también puede causar obstrucción intratubular. La solución llegó en parte al descubrir que muchos animales, incluyendo otros mamíferos, son capaces de oxidar el ácido úrico hacia alantoína, el cual es 5 a 10 veces más soluble que el ácido úrico. Este paso es mediado por la urato oxidasa, la cual fue obtenida inicialmente en forma no recombinante (*uricozima*), y luego sintetizada en la última década

por ingeniería genética en forma recombinante (*rasburicasa*). La rasburicasa es actualmente la droga de elección en el manejo de la hiperuricemia asociada a cáncer y ha mostrado un extraordinario éxito en mejorar la morbilidad y mortalidad del SLT. Específicamente, el daño renal agudo y los requerimientos de diálisis disminuyeron considerablemente. Su uso, que puede ser considerado incluso como profiláctico en algunos tumores pediátricos de alto riesgo de SLT, está contraindicado en pacientes con metahemoglobinemia y deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Dado que la alantoína tiene una gran solubilidad en orina, los pacientes tratados con esta enzima recombinante no requieren alcalinización de su orina.^{2,5,15,16}

PREVENCIÓN Y TERAPIA DEL DRAC

Cuando se confirma el diagnóstico de un cáncer en un niño, se debe evaluar inicialmente la función renal pues el riesgo de toxicidad de muchas drogas de eliminación por vía urinaria aumentará. Debe mantenerse en todo momento una buena hidratación del paciente (acordarse de que estos pacientes pueden tener

Figura 3. Vía de catabolismo de las purinas y mecanismos de acción de drogas hipouricemiantes en el tratamiento del síndrome de lisis tumoral



pérdidas aumentadas o baja ingesta), especialmente en aquellos momentos relacionados a quimioterapia, en que se requiere una hiperhidratación (3 veces sus requerimientos hídricos de mantención). Conocer las drogas que se usarán, en dosis, modos de administración y tiempos adecuados, su potencial nefrotóxico y los efectos posibles sobre el parénquima renal, sus antídotos, los niveles plasmáticos adecuados y su interacción con otros fármacos. La alcalinización de la orina a pH 7-8 puede ser de utilidad para aquellas drogas o sustancias endógenas con un pK de solubilidad alejado del pH urinario, pero como ya fue enunciado antes, controversial en SLT.^{2,12,15}

Cuando se pesquiza al paciente con daño renal ya establecido, es de suma importancia averiguar la causa de éste para indicar el tratamiento lo más específico posible. Una ecografía de vía urinaria puede confirmar infiltración o compresión renal, y/o obstrucción urinaria. La evaluación de pruebas de laboratorio debe incluir, además de la creatinina y el nitrógeno ureico, los electrolitos plasmáticos, magnesio, fosfato, calcio, ácido úrico y un análisis de orina. Si es pertinente, medir niveles plasmáticos de aquellas drogas con potencial nefrotóxico y reajustar su dosificación. Evitar, en lo posible, estudios que requieran medios de contraste intravascular y procedimientos invasivos que aumenten el riesgo de infección, como catéteres vasculares y sondas uretrales.⁶

Dado el riesgo eventual de que algunos DRAC den origen a daño renal crónico, es pertinente recomendar la monitorización de la función renal, presión arterial y aparición de proteinuria en el largo plazo, especialmente en aquellos niños que presentaron falla renal aguda o que recibieron dosis acumulativas altas de drogas nefrotóxicas o radioterapia abdominal.⁷⁻⁹

REEMPLAZO RENAL AGUDO

Cuando el manejo conservador del DRAC no logra mantener la homeostasis en valores seguros para el paciente debe considerarse la alternativa de reemplazo renal, la que se indica según criterios estándar para daño renal agudo severo. En este contexto, las causas más frecuentes de diálisis son hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia, hipocalcemia, acidosis metabólica y azotemia sintomáticas o refractarias a tratamiento, y oligoanuria con retención de volumen intravascular que no responde a diuréticos.^{1,15}

La elección del tipo de reemplazo renal en daño renal agudo en general, y asociado a enfermedades oncológicas en particular, pasa por varias consideraciones, siendo las principales: tamaño del paciente, situación clínica, tipo de alteración a corregir, recursos y experiencia del equipo tratante en modalidades de diálisis. La diálisis peritoneal aguda es menos eficiente que la hemodiálisis en corregir alteraciones metabólicas graves, y tiene menor depuración para ácido úrico y fósforo. Las técnicas continuas como CVVH y CVVHD son frecuentemente indicadas en pacientes pediátricos con inestabilidad hemodinámica o en aquellos en que el compromiso metabólico no logra ser controlado por diálisis peritoneal.^{1,15,17}

Dada la mejoría en sobrevida que han experimentado estos pacientes, incluso en situaciones de compromiso multiorgánico, parece claro que la presencia de un cáncer subyacente no es considerado, por sí mismo, una contraindicación para iniciar reemplazo renal agudo en pacientes críticamente enfermos. Sin embargo, esta premisa no debe hacernos olvidar que la decisión de iniciar o mantener una terapia de soporte vital debe estar en relación con la expectativas de sobrevida en el largo plazo y la calidad de vida que queremos darle.^{1,18}

CONCLUSIÓN

Cómo ha sido descrito en el presente artículo, el DRAC puede tener múltiples causas, aunque es bastante frecuente que varios agentes nefrotóxicos estén presentes al mismo tiempo (ejemplo: paciente en quimioterapia cursando cuadro séptico tratado con aminoglicósidos). En la medida que conozcamos mejor el riesgo de DRAC en este tipo de pacientes, las causas más frecuentes, la prevención y el manejo específico más adecuado, influiremos claramente en la morbimortalidad de los niños afectados por enfermedades oncológicas. El seguimiento de la función renal a largo plazo en ellos es de suma importancia.

REFERENCIAS

1. Benoit D, Hoste E. Acute kidney injury in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 2010;26:151-179.
2. Givens M, Wethern J. Renal complications in oncologic patients. *Emerg Med Clin N Am* 2009;27:283-291.

3. Burton R. Renal disease associated with malignancy. UpToDate 2010. http://www.uptodate.com/contents/renal-disease-associated-with-malignancy?source=search_result&selectedTitle=1%7E150
4. Finkel K, Foringer J. Renal disease in patients with cancer. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:669-678.
5. Darmon M, Ciroldi M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Clinical review: Specific aspects of acute renal failure in cancer patients. *Critical Care* 2006;10:211-217.
6. Givens M, Crandall J. Renal complications in oncology patients. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010;24:567-575.
7. Jones D, Spunt S, Green D, Springate J. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood. A report from the Children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:724-731.
8. American Academy of Pediatrics. Section on Hematology/Oncology. Children's Oncology Group. Long-term follow-up care for Pediatrics cancer survivors. *Pediatrics* 2009;123:906-915.
9. Dickerman J. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics* 2007;119:554-568.
10. Rossi R, Kleta R, Ehrich J. Renal involvement in children with malignancies. *Pediatr Nephrol* 1999;13:153-162.
11. Hadj-Moussa M, Brown JA. Reversible renal insufficiency secondary to extrinsic splenic compression of the kidney in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Scientific World Journal* 2010;10:796-798.
12. Merchan J. Chemotherapy-related nephrotoxicity and dose modification in patients with renal insufficiency. Up to date 2010. http://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-related-nephrotoxicity-and-dose-modification-in-patients-with-renal-insufficiency?source=search_result&selectedTitle=1%7E150
13. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:669-681.
14. Carcillo J. Multiple organ system extracorporeal support in critically ill children. *Pediatr Clin N Am* 2008;55:617-646.
15. Coiffer B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo M. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008;26:2767-2778.
16. Zonfrillo M. Management of pediatric tumor lysis syndrome in the emergency department. *Emerg Med Clin N Am* 2009;27:497-504.
17. Goldstein SL. Overview of pediatric renal replacement therapy in acute kidney injury. *Semin Dial* 2009;22:180-184.
18. Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, Porcher R, Schlemmer B, Azoulay E. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive Care Med* 2007;33:765-772.

ORÍGENES PERINATALES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL DEL ADULTO

Dr. José Luis Reyes S.

LAS CONDICIONES DE VIDA INTRAUTERINA Y EN LA ETAPA PERINATAL SE RELACIONAN CON EL DESARROLLO DE DIVERSAS PATOLOGÍAS EN LA VIDA ADULTA

En años recientes se ha publicado evidencia que señala que los fetos humanos y de diferentes especies de mamíferos pueden adaptarse a un aporte limitado de nutrientes *in utero* y que durante ese proceso cambian permanentemente su fisiología y su metabolismo, de manera que dichos cambios pueden manifestarse inclusive hasta la vida adulta. La alteración en el metabolismo como resultado de la carencia de nutrientes *in utero* fue descrita por primera vez por Hales y Barker en 1992, quienes sugirieron que esta carencia genera un fenotipo de utilización óptima de la energía disponible, como proceso de adaptación a la carencia nutricional, el cual lleva a un aumento en la eficiencia de la utilización de energía y a resistencia a la insulina, como estrategias fetales efectivas para derivar energía desde el músculo y proteger el corazón y el cerebro del posible daño causado por las restricciones nutricionales.

De manera concomitante, otros órganos como el riñón, el hígado y el páncreas sufren restricciones en el aporte energético que ocasionan alteraciones funcionales y morfológicas.¹

Esos cambios programados que ocurren durante el desarrollo intrauterino pueden ser el origen de algunas patologías en la vida adulta que incluyen a la enfermedad coronaria, la diabetes mellitus tipo 2, a la hipertensión arterial, la obesidad y el síndrome metabólico.²⁻⁴

Esta etapa de limitación en el aporte nutricio del feto se manifiesta en bajo peso al nacimiento, con la característica de que sucede en recién nacidos de término, no en prematuros. Esta asociación de bajo peso al nacimiento y el desarrollo de las patologías anteriormente citadas se ha relacionado con dos circunstancias: a) la plasticidad del desarrollo, y b) el crecimiento compensatorio. Ambos factores son dependientes de las condiciones de salud de la madre antes y durante el embarazo.⁵

La plasticidad del desarrollo se define como el fenómeno por el cual un genotipo puede dar origen a un rango de estados fisiológicos o morfológicos, en respuesta a diferentes condiciones ambientales durante el desarrollo. Esta plasticidad le permite al feto adaptarse a condiciones desfavorables y continuar su desarrollo hasta el término del embarazo. El crecimiento compensatorio se refiere a que el niño en la etapa postnatal ingiere una cantidad de alimento mayor que la necesaria para su crecimiento normal y por lo tanto tiene una ganancia de peso mayor, con la posibilidad de desarrollar una programación inadecuada metabólica y hormonal que persiste durante toda la vida y que puede asociarse a obesidad y a síndrome metabólico (hipertensión arterial y obesidad abdominal, acompañadas de cifras elevadas de triglicéridos, de lipoproteínas

Correspondencia:

Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias.
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del
Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-IPN).
Ave. Instituto Politécnico Nacional 2508.
México, D. F. 07360 MEXICO
e-mail: jreyes@fisisio.cinvestav.mx

de alta densidad, de colesterol y de glucosa en ayunas), que cursan con aumento en la mortalidad.⁶ Brenner y Chertow en 1994, propusieron que aquellas circunstancias que en la vida fetal conducían a la disminución en el número de nefronas, llevarían a una menor capacidad funcional renal en la vida adulta. Esta situación implicaría el riesgo aumentado de desarrollar hipertensión arterial y falla renal a largo plazo.⁷ Sin embargo, debe hacerse notar que la disminución en la masa renal por sí misma no es suficiente para el desarrollo posterior de la hipertensión, ya que se conoce que la donación de un riñón por parte de un donante vivo, generalmente no se acompaña de hipertensión arterial en este donador en las etapas posteriores a la cirugía.⁸ En cambio, si la reducción del número de nefronas en humanos ocurre en etapas tempranas, como sucede en la agenesia renal, dicha reducción implica el riesgo de asociarse a presiones arteriales elevadas en la niñez.⁹

La ganancia corporal aumentada se ha relacionado con la activación del sistema renina angiotensina. La programación primaria de los componentes de este sistema puede ser inducida por el déficit de nutrientes durante la vida intrauterina, que se manifiesta por una actividad aumentada en la etapa postnatal, contribuyendo a hipertensión y al riesgo de daño renal. Esto podría amplificar la respuesta intra-renal a la angiotensina II cuando el peso corporal aumenta. En modelos experimentales en ratas se ha mostrado que la restricción fetal a nutrientes provoca concentraciones intrarrenales disminuidas de angiotensina II al nacimiento¹⁰ y aumento de los receptores tipo 1 a la angiotensina II.¹¹⁻¹³ Franco y col.,¹⁴ reportaron que las crías de ratas sometidas a restricción calórica durante su preñez mostraron en la edad adulta (4 meses postnatales) aumento de la formación de radicales libres de oxígeno inducida por angiotensina II, que fue bloqueado por inhibidores de la oxidasa de NADPH, lo que sugiere la posibilidad de que el déficit nutricional fetal altere la programación prenatal de los componentes del sistema renina-angiotensina, con la consecuente producción postnatal aumentada de angiotensina II. Esto daría origen a respuestas amplificadas a la angiotensina y/o a daño acelerado inducidos por esta angiotensina, los cual estarían mediados por la vía de estrés oxidativo.

La condición materna más relevante para inducir cambios metabólicos diversos duraderos hasta la edad adulta es la desnutrición, que influye antes de la gestación y durante la misma, así como en la etapa perinatal. Kwong y col., mostraron que una dieta baja en

proteínas administrada únicamente durante el período de pre-implantación (0 a 4 días después de apareamiento en la rata), con administración posterior de una dieta normal durante el resto de la gestación, indujo alteración en el peso al nacimiento, en la velocidad de crecimiento postnatal, en las crías machos y hembras e hipertensión arterial en la edad adulta (12 semanas de edad).¹⁵

Se reconoce que la desnutrición materna se acompaña de reducción del número de nefronas y que este factor en forma aislada no es suficiente para inducir la hipertensión, pues se requiere además de la contribución de una propensión programada durante la vida fetal hacia un apetito aumentado y a un crecimiento postnatal acelerado, que dan origen a un desbalance entre la capacidad excretoria y la carga por excretar. De esta forma, en presencia de una masa corporal aumentada, se genera una carga metabólica mayor para ser excretada y el número reducido de nefronas determina una capacidad de excreción menor. Esta desnutrición materna se relaciona con bajo peso al nacimiento del producto y con hipertensión arterial en la vida posterior.¹⁶⁻¹⁷

INFLUENCIA DE LA RELACIÓN MADRE/HIJO DURANTE EL PERÍODO POSNATAL, EN EL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN EN LA VIDA ADULTA

Además de la desnutrición materna en la época perinatal, se ha señalado a la conducta materna hacia las crías durante el período postnatal de lactancia, como un factor importante en el desarrollo de la hipertensión arterial en la vida adulta. En ratas de la cepa Wistar Kyoto espontáneamente hipertensas y en ratas no hipertensas de esta cepa, se encontró relación entre varias actitudes de la rata madre durante la lactancia y el desarrollo de HTA en edades posteriores; de esta manera, la posición arqueada de la rata durante la alimentación de la cría aumenta la emisión de leche y se encontró una correlación positiva entre la frecuencia de esta posición y la presión arterial en la edad adulta.¹⁸ Además se conoce que la presión arterial aumenta durante la succión de la leche y esta respuesta sucede tanto en ratas como en humanos.^{19,20}

En 1973 Leigh y Hofer²¹ describieron que la separación de un miembro de la camada del resto de la misma, ocasiona un aumento duradero de la frecuen-

cia cardíaca en las crías aisladas y mayor contacto de la rata madre con la cría restante, circunstancias que potencialmente pueden conducir a hipertensión arterial en la vida adulta de las crías. La frecuencia cardíaca es un indicador del tono cardíaco vagal y su incremento se ha propuesto como un indicador fisiológico de estrés.²²

Se ha descrito que el contacto físico vigoroso madre/cría puede inducir aumento en la hormona del crecimiento y en la ornitina descarboxilasa, factores que están relacionados con el desarrollo del sistema cardiovascular.^{23,24} Por otro lado el contacto físico participa en el mantenimiento de la temperatura corporal de las crías, lo que pudiera relacionarse con los mecanismos termorreguladores asociados con el control de la presión arterial.¹⁸

En un modelo de estrés provocado por la ausencia de la madre durante la etapa de lactancia postnatal, la cual se realiza por medio de alimentación con una sonda intragástrica,^{23,25} se observó aumento de la presión arterial en la cría aislada de la madre, aun cuando el crecimiento ponderal fue adecuado (Reyes et al., datos no publicados).

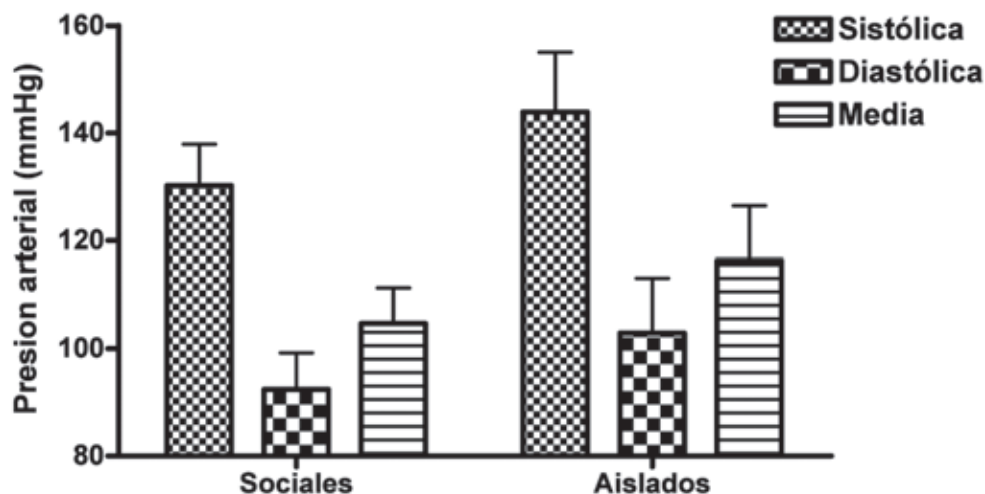
Figura 1. Ratas Wistar separadas de la madre y alimentadas por sonda gástrica se dividieron en dos grupos: sociales, los cuales eran mantenidos con los miembros de su camada, y aislados, los cuales eran separados del resto de la camada. En la edad adulta, éstos

últimos presentaron presiones arteriales sistólica, media y diastólica superiores a los animales mantenidos en grupo (sociales).

LA EXPOSICIÓN INTRAUTERINA A CADMIO INDUCE HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA VIDA ADULTA

Se reconoce que la exposición a metales pesados durante el desarrollo fetal induce alteraciones severas en el producto. Un ejemplo de esta situación es la llamada enfermedad de Minamata, en Japón. Minamata es un poblado de pescadores, quienes sufrieron intoxicación por mercurio, el cual era vertido como desecho al mar. El origen de la intoxicación fueron los peces expuestos a este metal pesado que lo acumulaban en sus tejidos y que posteriormente eran ingeridos por la población humana. Las consecuencias de esta exposición fueron alteraciones severas en el sistema nervioso central de los individuos que consumieron esos peces. Estas alteraciones fueron más evidentes en los productos de madres gestantes que estuvieron expuestas al mercurio durante alguna etapa del embarazo. Debe destacarse que hubo diferencias en las alteraciones en el sistema nervioso central, cuya severidad y extensión fueron dependientes de la edad

Figura 1. Ratas Wistar separadas de la madre y alimentadas por sonda gástrica.



en la que ocurrió la exposición. En tanto que los recién nacidos provenientes de esos embarazos que se acompañaron de exposición al mercurio tenían severas alteraciones funcionales y morfológicas, las madres de ellos no presentaron alteraciones del sistema nervioso central de severidad comparable a la de sus hijos, a pesar de que el grado de exposición fue semejante. Las manifestaciones clínicas del daño cerebral fueron evidentes desde la época neonatal.

En contraste con la toxicidad en diversos órganos inducida por el mercurio como resultado de una exposición *in utero* a este metal, la exposición intrauterina a cadmio se acompaña de hipertensión arterial y posteriormente de daño renal, que se presentan en la edad adulta, y las alteraciones no son aparentes al nacimiento ni en las etapas iniciales de la vida extrauterina, observándose en la madurez temprana.²⁶

Esta observación es relevante si se recuerda que las fuentes de exposición a cadmio en el humano son alimentos contaminados, contacto con baterías que contienen ese metal, desechos industriales y particularmente el cadmio proveniente del tabaco. Alrededor del 50% de este metal que se encuentra en el humo del tabaco es absorbido por los pulmones y se conserva por largo tiempo en el organismo humano. Su vida media es de 10 a 30 años y si se toma en consideración que se requieren de alrededor de 8 vidas medias para eliminar un xenobiótico del organismo, se requerirían en el humano de 80 a 240 años de vida para eliminar totalmente una carga de cadmio. Por lo tanto, si una mujer tiene el hábito de fumar y cesa de hacerlo al conocer que está embarazada, una parte de la carga de cadmio que ya esté acumulada en sus órganos va a ser transferida al producto durante la vida intrauterina y posteriormente en la leche.

La intoxicación aguda por cadmio induce en la rata pérdidas urinarias anormales de sodio, potasio, calcio y fosfato.^{27,28} La exposición crónica al cadmio induce toxicidad hepática, osteoporosis, cáncer de pulmón, riñón y páncreas, disfunción renal e hipertensión arterial. En ratas adultas la administración de cadmio por 7 días induce disminución de la depuración de creatinina y alteración de la depuración de agua libre.²⁶ En un modelo animal de exposición intrauterina a cadmio, la HTA se presenta en la edad adulta temprana y se observa antes de que haya daño renal. Este daño se manifiesta, posteriormente, como aumento en la excreción fraccional de sodio y potasio. Morfológicamente hay desorganización y cambios en

la distribución de la claudina 5 (proteína de las uniones estrechas endoteliales), en el glomérulo y en los vasos renales y redistribución de la claudina 2 (proteína relacionada con el transporte paracelular de sodio) en los túbulos proximales del riñón.²⁶

En resumen, las condiciones maternas prenatales y perinatales pueden inducir alteraciones de la presión arterial en la edad adulta. Estas condiciones pueden ser de origen genético o bien epigenéticas. Entre estas últimas se incluyen de manera sobresaliente el estado nutricional de la madre y algunos factores ambientales. Entre los factores ambientales se cuentan el contacto de la madre con sus crías y la exposición *in utero* a xenobióticos ingeridos por la madre.

REFERENCIAS

1. Hales CN and Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
2. Barker DJ. The Wellcome Foundation Lecture, 1994. The fetal origins of adult disease. *Proc. R. Soc. Lond B Biol Sci* 1995;262:37-43.
3. Barker DJ. Coronary heart disease: a disorder of growth. *Horm Res* 2003a;59(Suppl 1):35-41.
4. Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G. Association of low age at menarche with increased all-cause mortality: a 37-year follow-up of 61,319 Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2007;166:1431-1437.
5. Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R, Law CM. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism? A systematic review 1. *Diabet Med* 2003;20:339-348.
6. Walvoord EC. The timing of puberty: is it changing? Does it matter? 1. *J Adolesc Health* 2010;47:433-439.
7. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994;23:171-175.
8. Evoniuk GE, Kuhn CM, Schanberg SM. The effect of tactile stimulation on serum growth hormone and tissue ornithine decarboxylase activity during maternal deprivation in rat pups 1. *Commun Psychopharmacol* 1979;3:363-370.
9. Gossman J, Wilhelm A, Kachel HG, Jordan J, Sann U, Geiger H, Kramer W, Scheuermann EH. Long-term consequences of live kidney donation follow-up in 93% of living kidney donors in a single transplant center. *Am J Transplant* 2005;5:2417-2424.
10. Mei-Zahav M, Korzets Z, Cohen I, Kessler O, Rathaus V, Wolach B, Pomeranz A. Ambulatory blood pressure monitoring in children with a solitary kidney - a comparison between unilateral renal agenesis and uninephrectomy. *Blood Press Monit* 2001;6:263-267.
11. Woods LL. Neonatal uninephrectomy causes hypertension in adult rats 1. *Am J Physiol* 1999;276:R974-R978.
12. Whorwood CB, Firth KM, Budge H, Symonds ME. Ma-

- ternal undernutrition during early to midgestation programs tissue-specific alterations in the expression of the glucocorticoid receptor, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms, and type 1 angiotensin ii receptor in neonatal sheep. *Endocrinology* 2001;142:2854-2864.
13. Vehaskari VM, Stewart T, Lafont D, Soyez C, Seth D, Manning J. Kidney angiotensin and angiotensin receptor expression in prenatally programmed hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287:F262-F267.
 14. Sahajpal V, Ashton N. Increased glomerular angiotensin II binding in rats exposed to a maternal low protein diet in utero. *J Physiol* 2005;563:193-201.
 15. Franco MC, Akamine EH, Di Marco GS, Casarini DE, Fortes ZB, Tostes RC, Carvalho MH, Nigro D. NADPH oxidase and enhanced superoxide generation in intrauterine undernourished rats: involvement of the renin-angiotensin system. *Cardiovasc Res* 2003;59:767-775.
 16. Kwong WY, Wild AE, Roberts P, Willis AC, Fleming TP. Maternal undernutrition during the preimplantation period of rat development causes blastocyst abnormalities and programming of postnatal hypertension. *Development* 2000;127:4195-4202.
 17. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 2000;18:815-831.
 18. Bagby SP. Maternal nutrition, low nephron number, and hypertension in later life: pathways of nutritional programming. *J Nutr* 2007;137:1066-1072.
 19. Myers MM, Brunelli SA, Squire JM, Shindeldecker RD, Hofer MA. Maternal behavior of SHR rats and its relationship to offspring blood pressures 1. *Dev Psychobiol* 1989;22:29-53.
 20. Gupta JM, Scopes JW. Observations on blood pressure in newborn infants. *Arch Dis Child* 1965;40:637-644.
 21. Shair HN, Brake SC, Hofer MA, Myers MM. Blood pressure responses to milk ejection in the young rat. *Physiol Behav* 1986;37:171-176.
 22. Leigh H, Hofer M. Behavioral and physiologic effects of littermate removal on the remaining single pup and mother during the pre-weaning period in rats. *Psychosom Med* 1973;35:497-508.
 23. Porges SW. Cardiac vagal tone: a physiological index of stress. *Neurosci Biobehav Rev* 1995;19:225-233.
 24. Melo AI, Lovic V, González A, Madden M, Sinopoli K, Fleming AS. Maternal and littermate deprivation disrupts maternal behavior and social-learning of food preference in adulthood: tactile stimulation, nest odor, and social rearing prevent these effects. *Dev Psychobiol* 2006;48:209-219.
 25. Melo AI, Hernández-Curiel M, Hoffman KL. Maternal and peer contact during the postnatal period participate in the normal development of maternal aggression, maternal behavior, and the behavioral response to novelty. *Behav Brain Res* 2009;201:14-21.
 26. Must A, Naumova EN, Phillips SM, Blum M, Wason-Hughes B, Rand WM. Childhood overweight and maturational timing in the development of adult overweight and fatness: the Newton Girls Study and its follow-up. *Pediatrics* 2005;116:620-627.
 27. Jacquillet G, Barbier O, Rubera I, Tauc M, Borderie A, Namorado MC, Martin D, Sierra G, Reyes JL, Poujeol P, Coughnon M. Cadmium causes delayed effects on renal function in the offspring of cadmium-contaminated pregnant female rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F1450-F1460.
 28. Barbier O, Jacquillet G, Tauc M, Poujeol P, Coughnon M. Acute study of interaction among cadmium, calcium, and zinc transport along the rat nephron in vivo. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287:F1067-F1075.
 29. Jacquillet G, Barbier O, Coughnon M, Tauc M, Namorado MC, Martin D, Reyes JL, Poujeol P. Zinc protects renal function during cadmium intoxication in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F127-F133.

USO DE SIROLIMUS EN TRASPLANTE RENAL

Dras. Natalia Mejía, Sandra Flórez, Iliana Bernal

RESUMEN

La inmunosupresión en trasplante ha dado un giro vertiginoso durante las últimas décadas con la introducción de los inhibidores de calcineurina (InhC) y el uso de antiproliferativos como el mico-fenolato mofetil (MMF) logrando reducir la incidencia de rechazo agudo (RA). Sin embargo, los efectos perjudiciales en la sobrevida del injerto y el aumento de la mortalidad relacionada con cáncer y patología cardiovascular han llevado a explorar nuevas alternativas terapéuticas como son los inhibidores del mTOR (mTORi). En esta revisión se exponen aspectos como el mecanismo de acción, farmacocinética y los hallazgos clínicos más relevantes sobre el uso de los mTORi, con un enfoque especial en el paciente pediátrico.

INTRODUCCIÓN

Los avances en la inmunosupresión de los trasplantes de órgano sólido en las últimas décadas han tenido gran impacto en la mortalidad de los pacientes y en la sobrevida del injerto. El más significativo ha sido la introducción de los InhC como la ciclosporina A (CsA), el tacrolimus (TAC) y el uso de antiproliferativos como el MMF que han logrado reducir la incidencia de RA. No obstante, su uso conlleva la aparición de efectos secundarios como nefrotoxicidad, nefropatía crónica del injerto (NCI), patología tumoral, diabetes y morbilidad cardiovascular y gastrointestinal. La búsqueda de la terapia inmunosupresora óptima para la edad pediátrica presenta grandes desafíos considerando que los niños estarán expuestos a recibir varios injertos a lo largo de

su vida. Recientemente, el uso de los mTORi como sirolimus (SRL) y everolimus (EVL), el descubrimiento de sus mecanismos antiproliferativos, antiangiogénicos, antitumorales y su posible papel como inductores de tolerancia antigénica¹ plantean un nuevo horizonte en el camino hacia la inmunosupresión ideal.

MECANISMO DE ACCIÓN

SRL o Rapamicina, un antibiótico macrólido derivado de la fermentación del *Streptomyces hygroscopicus*, fue aislado en 1975 por el Doctor Suren Seghal, en la búsqueda de agentes antimicrobianos de fuentes naturales en la Isla de Pascua (Rapa Nui).²⁻³ Aunque inicialmente se descubrieron sus propiedades antimicóticas y citotóxicas, estudios posteriores han demostrado sus efectos inmunosupresores, antiproliferativos y antitumorales⁴ cuyo mecanismo molecular es similar y se basa en la inactivación de la vía de señalización de mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) una proteína/quinasa altamente conservada entre especies responsable del crecimiento y proliferación celulares.⁵

Tras entrar a la célula SRL se une al mismo receptor citosólico del TAC, la inmunofilina FKBP-12, formando el complejo SRL-FKBP-12. Este complejo se une a mTOR inactivando la señalización de las citoquinas implicadas en el crecimiento y proliferación linfocitarios.⁶ SRL inhibe la proliferación de células T estimuladas por IL-2 deteniendo la progresión del ciclo celular en interfase G1/S. Adicionalmente, SRL inhibe la respuesta co-estimuladora derivada del acoplamiento de CD28 al receptor de la célula T lo que ha sido implicado en la inducción de tolerancia.⁷ De esta forma los mTORi tienen la capacidad de inhibir la activación de las células T tanto por la vía de las citoquinas como por la antigénica.⁸⁻¹⁰ Los efectos antiproliferativos sobre el ciclo celular en la vía de activación de la IL-2, crean

- Nefróloga pediatra. Estudiante del Programa de Doctorado de Investigación en Medicina, Universidad de Oviedo, España.
- Anestesióloga. Gerente de Asuntos Médicos. Pfizer Colombia.
- Nefróloga pediatra. Organización Clínica General del Norte Barranquilla, Colombia.

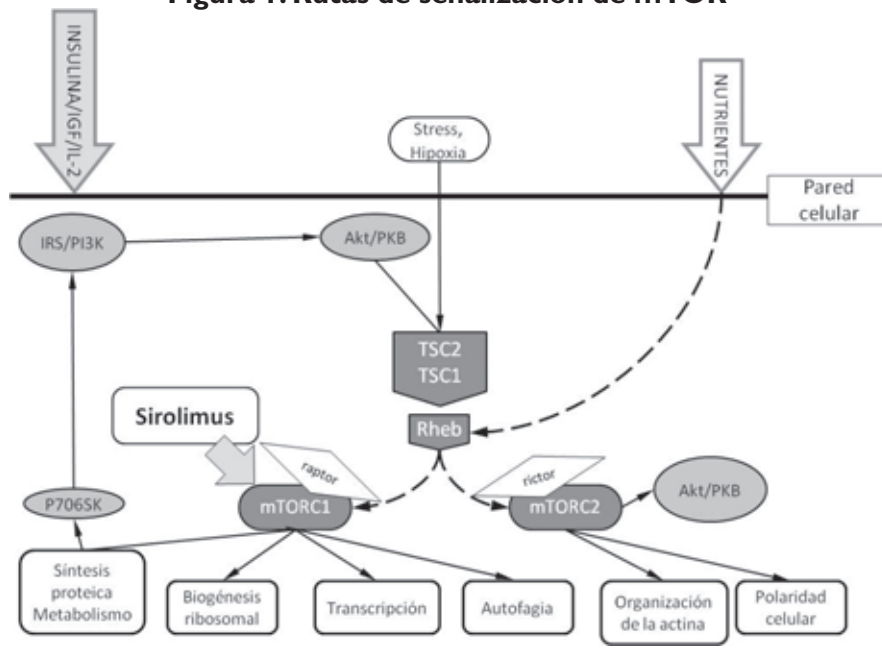
un ambiente propicio para inducir la muerte celular y promover la apoptosis, mecanismo que destruye las células T reactivas a antígenos específicos del injerto.¹¹⁻¹² Sumado a los efectos sobre las células T, SRL también bloquea la acción de linfocitos B mediante la inhibición de la acción de mTOR y de la proteína transportadora del receptor Ig. La inhibición de la proliferación y diferenciación de linfocitos B reduce la producción de IgA, IgM e IgG y acelera la apoptosis de células CD4 en el timo lo cual aumenta la presencia de células reguladoras CD4 y CD25 en la periferia, fenómenos que promueven la tolerancia inmunológica y previenen las respuestas de autoinmunidad.¹³

En todas las células eucariotas, mTOR forma parte de dos complejos de señalización conocidos como mTORC1 y mTORC2 cada uno anclado a una proteína de andamiaje llamadas raptor y rictor respectivamente. La vía de mTORC1 es la encargada de los procesos de síntesis proteica, biogénesis ribosomal, autofagia, metabolismo de la glucosa y respuesta celular a la hipoxia mientras que la vía de mTORC2 está relacionada con la organización del citoesqueleto de actina y la polaridad celular.^{8,14-16} La actividad de mTORC1 está regulada por diversas rutas de señalización, entre

las que destaca la vía de PI3K/Akt. Esta vía se activa principalmente en respuesta a factores de crecimiento, como la insulina, pero también en respuesta a ciertas citoquinas, como la IL2.⁹ (Figura 1) El complejo SRL-FKBP-12 se une exclusivamente a mTORC1 y no interfiere de forma directa en mTORC2, aunque se ha postulado que el tratamiento prolongado con SRL produce un “secuestro” del mTOR por parte del mTORC1 reduciendo la cantidad disponible para el acoplamiento de mTORC2.¹⁷

Además de los efectos inmunosupresores, SRL tiene la capacidad de restringir la angiogénesis y reducir la inflamación, particularidades que han orientado las investigaciones a su uso como agente antitumoral. En 2002 Guba y cols. describieron los efectos antiangiogénicos del SRL en un modelo animal, secundarios a la disminución en la producción de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y a una marcada inhibición de la respuesta migratoria de las células endoteliales.¹⁸ La acción inhibitoria de SRL sobre el VEGF en las células tumorales ha sido explicada por dos mecanismos, el primero es la disminución de la actividad transcripcional del factor inducible de hipoxia (HIF-1 α) y su ruta de señalización HIF-1 α /VEFG y

Figura 1. Rutas de señalización de mTOR



TSC: Complejo de esclerosis tuberosa 1 y 2. Rheb: Ras homologue enriched in brain.
Gráfico tomado y modificado de referencia 9.

el segundo es el bloqueo de la ruta Akt/mTOR que se activa en respuesta al VEGF. Dado que el fenómeno de neo-vascularización resultante de la sobreexpresión de VEGF está estrechamente ligado a la aparición de tumores de novo, recaídas y/o metástasis, el papel de los mTORi en la terapia oncológica se basa fundamentalmente en la inhibición de la angiogénesis.¹⁹⁻²²

FARMACOCINÉTICA

SRL es metabolizado a través de la isoenzima CYP3A4 en la pared intestinal y en el hígado. Viaja en contra-transporte desde los enterocitos del intestino delgado al lumen intestinal gracias a la acción de la bomba glicoproteína-P (P-gp) de extrusión de medicamentos lo cual explica la variabilidad en la absorción y la interacción con otros fármacos. Las drogas que inhiben la actividad de CYP3A4 aumentan los niveles de SRL mientras que los medicamentos que inducen la CYP3A4 los disminuyen²³ (*ver Tabla 1*). SRL se absorbe rápidamente alcanzando niveles pico en sangre total en aproximadamente una hora. Para evitar fluctuaciones en los niveles y se puedan alcanzar tiempos de exposición adecuados es recomendable evitar su administración con comidas ricas en grasa las cuales disminuyen el área bajo la curva (AUC) en un 35% y con diluyentes como el jugo de toronja pues

reduce el metabolismo del fármaco. SRL tiene un gran volumen de distribución (5,6-16,7 L/kg), 94,5% está en los glóbulos rojos debido a su alto contenido en inmunofilinas, 3,1% en sangre total, 1,01% en linfocitos y 1% en granulocitos. Una vez en la sangre, la unión a lipoproteínas es de 40% y de la fracción no ligada a lipoproteínas, un 4% se une a proteínas plasmáticas. Por ello la sangre total recogida en tubos con EDTA es la muestra más favorable para el seguimiento terapéutico. La vida media ($T_{1/2}$) de SRL en adultos con trasplante renal es de 62 h, logrando niveles estables entre 7-14 días, lo que hace posible la administración de una dosis única diaria. La principal ruta de eliminación es fecal/biliar.

FARMACOCINÉTICA EN PEDIATRÍA

La farmacocinética en los niños difiere de la observada en los adultos ya que presenta un tiempo de vida media más corto y diferentes patrones en sus metabolitos. La dosificación de SRL en edades pediátricas fue inicialmente determinada por la extrapolación de estudios de farmacocinética en adultos trasplantados y en niños con enfermedad renal crónica terminal en hemodiálisis. En adultos con función estable del injerto renal que recibían CsA y prednisona la $T_{1/2}$ fue establecida en 62 ± 16 h²⁴ mientras que otro trabajo

Tabla 1. Interacción farmacológica de SRL

Medicamentos que aumentan los niveles de SRL en sangre

Bloqueadores de canales de calcio
(diltiazem, nicardipina, verapamilo)

Agentes antimicóticos
(clotrimazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol)

Antibióticos
(claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina)

Agentes procinéticos gastrointestinales
(cisaprida, metoclopramida)

Otros medicamentos
(bromocriptina, cimetidina, ciclosporina, danazol, inhibidores de proteasas del VIH)

Jugo de toronja

Medicamentos que disminuyen los niveles de SRL en sangre

Anticonvulsivantes
(carbamazepina, fenobarbital, fenitoina)

Antibióticos
(rifampicina, rifabutina, rifapentina)

Preparaciones herbolarias
(hierba de San Juan)

reporta un rango entre 43,8 a 86,5 h con promedio de 56,9 h.²⁵ En niños urémicos en hemodiálisis la $T_{1/2}$ resultó similar con valores de $70,5 \pm$ en niños y $55,3 \pm 18$ h en adolescentes.²⁶ Receptores pediátricos de trasplantes de órgano sólido y médula ósea en regímenes combinando TAC y SRL mostraron una $T_{1/2}$ mucho más corta que varió entre 14-18 h.²⁷ Estos hallazgos son confirmados en un estudio más reciente que evalúa el comportamiento de SRL en un régimen libre de InhC en trece niños trasplantados donde la $T_{1/2}$ fue de 9,7-10,8 h al primer mes de terapia y de 9,6-12,1 h al tercer mes con tasas de eliminación mucho más rápidas en los menores de seis años.²⁸ La caracterización de los diferentes tipos de metabolitos de SRL en sangre ha revelado que los niños, a excepción de los receptores de hígado provenientes de donante adulto, utilizan la hidroxilación como ruta para el metabolismo del fármaco y que a pesar de una gran variabilidad en las mediciones intra-individuo, la hidroxipiperidina es el metabolito más importante con una correlación inversa a la edad.²⁹ En adultos por el contrario, la vía metabólica es la demetilación a través de la ruta enzimática del citocromo P4503A con el 39-O-desmetil sirolimus como metabolito predominante.³⁰⁻³¹ No obstante, las implicaciones del perfil de los metabolitos de SRL en niños y el impacto que esto pueda tener sobre la toxicidad, eficacia, dosificación y su medición en el laboratorio no están bien definidas.

Como resultado de las diferencias fisiológicas y farmacológicas entre adultos y niños, la dosificación en pediatría debe ajustarse según los parámetros farmacocinéticos del medicamento y la edad del paciente. La prescripción debe ser individualizada de manera que sean los niveles y el AUC, mas no la dosis, lo que determine la terapia. Los más pequeños pueden necesitar dosis elevadas o administración en intervalos de 12 horas para mantener niveles en sangre similares a los de los adultos. La respuesta a los interrogantes que plantean estas diferencias en el metabolismo del fármaco pudiera estar en la farmacogenética. Aunque hasta el momento no existen estudios farmacogenéticos en pediatría, se han descrito polimorfismos del gen CYP3A5 en adultos trasplantados confirmando una disminución en la actividad metabólica y aclaramiento de SRL en aquellos pacientes homocigotos para el polimorfismo CYP3A5*3 lo que constituye una herramienta interesante al poder predecir previo al trasplante, que individuo va a requerir dosis mayores de medicamento para alcanzar niveles en sangre óptimos.³²

USO DE NOVO Y CONVERSIÓN EN ADULTOS

El uso clínico del SRL ha tenido una evolución desde que fue aprobado su uso como inmunosupresor. Es así como existen publicaciones de su utilización de novo con o sin asociación a InhC y su utilización como agente "de rescate" o de conversión en diferentes fases del post-trasplante.

El uso en trasplante renal de SRL en combinación con CsA para fue aprobado por la FDA (Food & Drug Administration) en 1999 tras los resultados satisfactorios de ensayos clínicos en fases II y III. Kahan y cols.,³³ publicaron los resultados de 149 adultos con trasplante renal en seis grupos asignados a diferentes tratamientos. Tres grupos recibieron placebo o SRL (1 o 3 mg/m²/día) con esteroides y dosis completa de CsA y los otros tres, esteroides, dosis reducida de CsA y SRL (1,3 y 5 mg/m²/día). La incidencia de RA en los primeros seis meses post trasplante se redujo de 32% en el grupo control a 8,5% en los pacientes con dosis completa de CsA y SRL (1 o 3 mg/m²/día). Además en el grupo con dosis reducida de CsA y 1 mg de SRL se observó mejor función renal haciendo notoria la posibilidad de reducir los InhC sin aumentar el riesgo de RA. En 2000 se amplió la investigación a un estudio de fase III en 719 pacientes comparando azatioprina (AZT) vs. SRL (2 y 5 mg/m²/día) en régimen con esteroides y CsA encontrando menor tasa de RA (SRL 16,9% y 12% vs. AZT 29,8%), pérdida del injerto y muerte en los grupos con SRL. Al año de seguimiento la sobrevida del paciente y del injerto, infecciones y malignidad fueron equivalentes en ambos grupos.³⁴

Un estudio similar con 576 pacientes asignados para recibir SRL 2 o 5 mg/m²/día o placebo en combinación con CsA y prednisona, encontró una incidencia de RA de 24,7% y 19,2% en los grupos de SRL comparada con 41,5% en el grupo placebo en los primeros seis meses post-trasplante.³⁵ A partir de estos hallazgos algunos protocolos se enfocaron en observar la eficacia y seguridad de SRL sin adicionar InhC. El estudio multicéntrico europeo conducido por Groth y cols.,³⁶ comparó SRL vs. CsA en régimen estable con AZT y prednisona en 83 adultos con trasplante cadavérico encontrando una sobrevida del injerto, del paciente y de RA similares en ambos grupos al año de terapia (SRL 98% vs. CsA 90%, SRL 100% vs. CsA 98% y SRL 41% vs. CsA 38% respectivamente). La creatinina sérica fue significativamente menor en el grupo con

SRL y los efectos indeseables como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, trombocitopenia y leucopenia observados en el grupo con SRL disminuyeron a los dos meses post-trasplante paralelamente al descenso de los niveles en sangre de 30 a 15 ng/ml. La aparición de infección por citomegalovirus (CMV) fue similar en ambos grupos mientras que la incidencia de herpes simple y neumonía fue mayor con SRL.

Otro estudio multicéntrico³⁷ comparó 525 pacientes recibiendo 2 mg de SRL, CsA y esteroides. Al tercer mes post-trasplante se dividieron en dos, un grupo continuó igual y en el otro se suspendió la CsA, con mayor incidencia de RA en el grupo SRL-esteroides (9,8 vs. 4,2%, $p=0,035$) aunque se observó mejoría de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) (57 vs. 63 ml/min, $p<0,001$) y de la presión arterial tras suspender el InhC. Al margen del diferente perfil de seguridad de SRL frente a los InhC, la importancia de estos ensayos fue que planteó la perspectiva de usar SRL en reemplazo de los InhC durante el período post-agudo lo que suscitó su aprobación en Europa como terapia de mantenimiento sin el uso concomitante de InhC. A pesar de tener la opción de usar mTORi como eje central de la terapia inmunosupresora, su implementación en la clínica no tuvo la acogida esperada como resultado de los resultados encontrados en el estudio SYMPHONY³⁸ pese a tener grandes limitaciones en el diseño,³⁹ fallas metodológicas en la selección de subgrupos de estudio⁴⁰ y sesgo de eficacia⁴¹.

Este ensayo clínico comparó la inmunosupresión estándar con CsA, MMF (2 g/d) y esteroides frente a tres esquemas con dosis bajas de CsA, TAC o SRL e inducción con daclizumab. El mayor problema del estudio fue la potencia de las cuatro pautas de inmunosupresión utilizadas pues los niveles en valle de SRL que se lograron (4-8 ng/ml) en el grupo libre de InhC han demostrado ser ineficaces y son muy bajos para proteger el injerto, por lo que la tasa de RA fue mayor en el grupo de SRL frente a los otros grupos (35 vs. 12-25%). Adicionalmente se usó SRL en el post-trasplante inmediato a pesar de que ya existía la recomendación de realizar una introducción tardía de los mTORi por su asociación con complicaciones quirúrgicas lo que elevó de manera significativa la tasa de eventos adversos en este grupo.

Una vez identificadas las dificultades del uso de SRL de novo en forma precoz, los estudios sucesivos se enfocaron en la conversión tardía con esquemas de retiro de InhC y de esteroides una vez superados los primeros

meses post-trasplante. El ensayo CONVERT⁴² evaluó la eficacia y seguridad de reemplazo del InhC por SRL en 830 pacientes en régimen de mantenimiento entre 6 y 120 meses post trasplante. A los dos años los pacientes con TFGe mayor de 40 ml/min tuvieron una excelente sobrevida con mejoría de la función renal sin presentar diferencias en la tasa de RA ni en la sobrevida del injerto aunque el promedio del cociente urinario proteína/creatina aumentó después de la administración de SRL. La incidencia de tumores fue menor en el grupo con SRL. El estudio CONCEPT se enfocó en valorar la función renal de 237 pacientes en esquema con MMF y retiro de esteroides al octavo mes y dos brazos, uno con conversión de CsA a SRL al tercer mes post trasplante y otro que continuó en CsA. A la semana 52 el grupo con SRL tuvo una mejor TFGe frente al grupo con CsA (68,9 vs. 64,4 mL/min, $p=0,017$) con sobrevidas de injerto y paciente similares. La incidencia de RA especialmente al retirar los esteroides fue mayor en el grupo SRL pero sin significancia estadística (17% vs. 8%, $p=0,071$). Los efectos secundarios detectados principalmente en el grupo SRL, fueron aftas orales, diarrea, acné e hipertrigliceridemia.

Aunque la función renal y presión arterial son claramente mejores en los pacientes tratados con SRL, el uso de mTORi en el post-trasplante inmediato decayó esencialmente por más episodios de RA durante el primer año y las complicaciones en el cierre de la herida y linfocitos relacionadas con sus propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas.⁴³

No obstante el éxito de los InhC en la reducción de la tasa de RA no ha tenido ningún impacto en la sobrevida del injerto a largo plazo. Por esta razón las investigaciones actuales se enfocan más en las causas de pérdida tardía de la función renal y en la sobrevida del paciente como son la NCI y la muerte del receptor con injerto funcional, por enfermedad cardiovascular progresiva y cáncer.

El estudio multicéntrico SMART publicado recientemente por Guba y cols.,⁴⁴ plantea un esquema de inducción con globulina anti-timocítica, MMF, esteroides y conversión precoz (día 10-24 post Tx) de CsA a SRL una vez superada la tormenta inmunológica y se haya logrado el cierre de la herida para así evitar los efectos nefrotóxicos de los InhC antes de que se produzca un daño renal significativo e irreversible. Para salvar los resultados desfavorables de estudios anteriores los pacientes fueron cuidadosamente seleccionados excluyendo aquellos con dislipidemias,

historia de cáncer, bajo recuento de leucocitos o plaquetas, anticuerpos reactivos contra el panel > 30% e índice de masa corporal > 32 kg/m². Posterior al trasplante se excluyeron también quienes presentaron problemas con la herida quirúrgica o linfocel, retraso en la función del injerto y RA resistente. La función renal longitudinal desde el inicio al mes 12 fue mejor en el grupo SRL (TFGe: 67,3±26,7 vs. 54,3±16,4 p= 0,007) con una incidencia de RA agudo similar en ambos brazos del estudio (17,4 vs. 15,5%). En coincidencia con el estudio CONCEPT los RA se presentaron asociados a niveles SRL border-line o subterapéuticos, especialmente en los primeros tres meses post-trasplante.

USO DE NOVO Y CONVERSIÓN EN NIÑOS

A partir de 2002 salieron a la luz algunos trabajos usando SRL como inmunosupresión primaria en trasplante pediátrico. El-Sabrouy y cols. reportaron una combinación de SRL y TAC en 20 pacientes, sin observar episodios de RA durante el primer año de seguimiento. Tres pacientes desarrollaron linfocel, uno requirió insulina por diabetes y ninguno necesitó agentes hipolipemiantes.⁴⁵ Otro estudio en seis niños utilizó una combinación de CsA (5 mg/kg/día), SRL (1,15 mg/m²/día), MMF y esteroides desde el día previo al trasplante. La CsA fue suspendida durante la primera semana de trasplante al conseguir niveles de SRL en sangre entre 4 y 12 ng/ml. No se observaron episodios de RA ni de infecciones oportunistas durante los 12 meses seguimiento. De forma interesante, los pacientes mostraron aclaramientos de SRL oral mucho más elevados al suspender el InhC por lo que fue necesario aumentar la dosis en un 20-50% especialmente en los menores de 11 años, efecto atribuido a una inhibición competitiva entre los dos medicamentos.⁴⁶ La eficacia y seguridad de SRL en pediatría fue evaluada en otro estudio retrospectivo de 18 niños convertidos a SRL por diversos motivos como NCI, neoplasias asociadas a virus de Epstein-Barr (EBV) y microangiopatía trombótica. Se observó un incremento significativo de la TFGe a los tres meses de conversión sin reportar alteraciones en la proteinuria, los niveles de lípidos o el recuento plaquetario. Aunque hubo un 17% de eventos adversos (linfedema, sepsis, quiste pancreático) solo se presentó un episodio de RA.⁴⁷

USO DE RESCATE

Nefropatía crónica del injerto en adultos

Tras la observación de que SRL tiene la capacidad de inhibir la proliferación de las células del músculo liso y los fibroblastos mediada por factores de crecimiento⁴⁸ y reducir la hiperplasia de la íntima en modelos inmunes y no inmunes de lesión vascular⁴⁹ varios estudios se encaminaron a determinar el posible papel protector de los mTORi sobre la NCI. La NCI continúa siendo la mayor causa de pérdida del injerto en adultos y en niños⁵⁰ y se caracteriza histológicamente por fibrosis intersticial, atrofia tubular, hiperplasia de la íntima arterial y glomeruloesclerosis. Aunque los efectos clínicos de esta condición se observan tardíamente, dos tercios de la fibrosis observada en biopsias a los diez años de trasplante está presente desde el primer año⁵¹ con una prevalencia de 60-70% en biopsias de protocolo en adultos a los dos años de trasplante.⁵² Los factores desencadenantes incluyen injuria por isquemia-reperusión, rechazos subclínicos o subtratados y nefrotoxicidad por InhC. La fibrosis renal está mediada por la inducción de la proliferación fibroblástica y la transición de los miofibroblastos. Aunque el smad-2 y smad-3 han sido los sustratos comunes de esta ruta inflamatoria, hallazgos recientes apuntan a que las señales de TFG- β por la vía AKT/mTORC1 también podrían estar implicadas en esta transformación. SRL impide el anclaje de TFG- β por la vía mTORC1 mientras que el mTORC2 promueve su transformación morfológica. La inhibición de ambos complejos impide el crecimiento fibroblástico mediado por TFG- β , condición que puede ser útil en disminuir los procesos fibróticos que acompañan la NCI.⁵³ El estudio de Pontrelli y cols.,⁵⁴ evaluó las biopsias renales de 18 pacientes con NCI demostrando una disminución significativa de las lesiones glomeruloescleróticas en el grupo convertido a SRL con tan solo un 26% de aumento en la fibrosis intersticial comparada con la biopsia basal mientras que el grupo con InhC mostró un progreso de la fibrosis en un 112%. Adicionalmente observaron una disminución de la expresión génica del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) responsable del depósito de matriz extracelular en las células del túbulo proximal. Paralelamente la actividad inhibitoria que ejerce SRL sobre las vías de regeneración tubular mediadas por PAI-1 sumado al bloqueo de la expresión de VEGF producido por los podocitos, afecta de forma estructural la barrera de filtración glomerular, mecanismos que han

sido implicados entre otros, en la aparición de proteinuria con el uso de SRL.⁵⁵ Sin embargo el concepto de los mTORi como agentes inductores de proteinuria es controvertido pues la mayoría de los estudios que reportan la aparición de proteinuria incluyen protocolos de conversión de InhC a mTORi. Los InhC son de por sí, agentes antiproteinúricos dado su efecto vasoconstrictor sobre la arteriola aferente mientras que los mTORi no tienen efecto hemodinámico alguno a nivel glomerular, motivo por el cual la proteinuria podría ser el reflejo de lesiones preexistentes en el injerto o ser la consecuencia de una lesión renal crónica mediada inmunológicamente sobre la cual el SRL sería menos efectivo que los InhC.⁵⁶ Por el momento y hasta que no se aclaren los mecanismos exactos que precipitan la aparición de proteinuria bajo la terapia con SRL, la conducta apropiada parece ser la de establecer un seguimiento apropiado y una selección minuciosa de los pacientes y evitar su uso en situaciones de proteinuria masiva.

Nefropatía crónica del injerto en niños

Respecto a la NCI en trasplante renal pediátrico, es interesante el estudio realizado por Falger y cols., en niños con NCI confirmada por biopsia y disminución progresiva de la función renal. En los doce meses posteriores a la conversión de InhC a SRL, la función renal permaneció estacionaria en cinco de los ocho pacientes (-2,9 vs.+0,4 mL/min/1,73 m²/mes, p= 0,025) sin diferencias hematológicas, en la presión arterial o en la proteinuria respecto a la condición basal. La hipertrigliceridemia observada inicialmente disminuyó de manera espontánea a los doce meses.⁵⁷ Otro estudio comparando un grupo convertido a SRL sin InhC frente a otro con SRL y minimización de la dosis de InhC no reporta diferencias en la función renal de ambos grupos pero al igual que en la serie de Falger, los niveles altos de lípidos observados en el grupo con SRL disminuyeron durante el seguimiento.⁵⁸ En el estudio de Ibáñez y cols.,⁵⁹ fueron evaluados retrospectivamente 21 niños con disminución de la función renal y NCI confirmada por biopsia, motivos por los que se cambió el InhC por SRL en diferentes momentos del post-trasplante. No se observó RA ni pérdida del injerto después de la conversión y la TFGe mejoró de forma sostenida a los tres meses del cambio pero únicamente en los que tenían NCI grado I en la histopatología renal. La única variable que se relacionó con el grado de NCI fue el tiempo post-trasplante en el que se realizó la conversión a SRL (33,6 ± 33,3 vs. 92,7 ± 47,5 meses, p= 0,003).

Aunque no existen guías precisas que definan la indicación ni el momento exacto para hacerla cada vez es más evidente que la conversión hacia una inmunosupresión no nefrotóxica antes de que se instaure un daño irreversible, se hace necesaria ante el objetivo primordial de preservar la funcionalidad del injerto.

Malignidad

Los efectos acumulativos de la inmunosupresión contribuyen a una alta mortalidad secundaria a tumores malignos. La actividad antitumoral innata contra los virus oncogénicos se deprime lo que aumenta la predisposición a ciertos tipos de cáncer como desórdenes linfoproliferativos post-trasplante (PTLD) (EBV), carcinoma hepatocelular (virus hepatitis C y B), y Sarcoma de Kaposi (Herpes Virus Humano-8). Algunos agentes como la AZT tienen potencial carcinogénico al producir mutaciones del ADN bajo los efectos de la luz ultravioleta aumentando el riesgo de cáncer de piel. Los InhC tienen un efecto pro-tumoral basado en la inducción de factores oncogénicos como el VEGF, el TFG-β y en la promoción de apoptosis. Por su parte, los anticuerpos que depletan los linfocitos como el OKT3 y globulina antitumocítica se han asociado al desarrollo de PTLD.⁶⁰ La actividad antitumoral de los mTORi no sólo está basada en su capacidad de inhibir la angiogénesis y la diseminación metastásica mediante el bloqueo de la producción de VEGF e inducción de mecanismos de autofagia sino también en la disrupción de la vía de señalización intracelular Akt/mTOR como se describió anteriormente.

En 2006 Campistol y cols., reportaron la incidencia de tumores en un grupo con esteroides-CsA-SRL frente a otro con SRL-esteroides a partir del tercer mes post trasplante. El análisis a los cinco años de seguimiento reveló menor riesgo y mayor tiempo de latencia de presentar un tumor en el grupo SRL-esteroides con especial disminución en el riesgo relativo de aparición de carcinomas cutáneos (0,35; 95% CI 0,23, 0,53).⁶¹ El estudio CONVERT describe a los 24 meses post-conversión una incidencia de malignidad menor en el grupo que recibió SRL comparado con el que continuó con InhC (3,8 vs.11% p< 0,01).⁴² El estudio retrospectivo más grande incluyó 33.249 pacientes con trasplante renal en un periodo de 5 años observando una incidencia de tumores de novo de 0,60% en el grupo SRL + InhC, de 0,60% en SRL sin InhC y de 1,81% en InhC sin SRL.⁶² Con la evidencia actual, un régimen basado en mTORi y libre de InhC debe ser considerado en aque-

llos pacientes con alto riesgo de padecer cáncer o para quienes desarrollan malignidad en el post trasplante.⁶³

TOXICIDAD DEL SIROLIMUS

La prescripción de múltiples agentes farmacológicos en un paciente con trasplante renal hace que el perfil tóxico de un medicamento se vea aumentado o reducido por efecto indirecto de otro. La inhibición

del mTOR por parte de SRL interrumpe una serie de cascadas intracelulares mediadas por diferentes estímulos incluyendo citoquinas, nutrientes y hormonas lo que se traduce en un complejo espectro de efectos tóxicos (*ver Tabla 2*). Series de pacientes con mTORi han reportado una incidencia de retiro por efectos adversos cercana al 27%.⁶⁴ Se han identificado factores específicos de riesgo para la mayoría de estos efectos por lo que se recomienda una selección cuidadosa de aquellos que puedan recibir SRL así como un segui-

Tabla 2. Efectos secundarios de SRL, curso y recomendaciones de manejo

Efecto secundario	Observaciones y manejo
Hiperlipidemia	Mejora con el tiempo. Considerar reducción de dosis de SRL o esteroides, inicio de estatinas o fibratos si LDL > 100 mg/dl, colesterol > 200 mg/dl o en pacientes de alto riesgo CV. ^{65,90}
Alteraciones hematológicas	La anemia es multifactorial y generalmente dosis-dependiente. Considerar suspensión de MMF, IECA o ARAll, monitorizar niveles SRL, ^{90,91} uso de EPO. ⁹¹ La leucotrombopenia resuelve de manera espontánea en la mayoría de los casos. Rara vez requiere disminución de dosis de SRL, uso de G-CSF. ⁹⁰
Proteinuria	Evitar receptores con proteinuria basal elevada (>0,5g), ⁸⁰ mantener niveles de SRL <10-12 ng/ml, considerar uso de IECA o ARAll. ⁶⁵
Linfocele y complicaciones de la herida quirúrgica (evisceración, infección, dehiscencia)	Linfocele: aumentar tiempo de drenaje postQx, usar sutura discontinua, usar catéter doble J, ⁹² ajuste de dosis de SRL, evitar conversión precoz en obesidad, episodios de RA y diabetes. ⁹¹
Alteraciones dermatológicas y de mucosas	Acné y foliculitis: suelen desaparecer en 6 a 8 meses, pero requiere tratamiento específico para evitar secuelas. Puede haber erupción cutánea transitoria asociada al tratamiento. Úlceras orales: su aparición es más frecuente en asocio con MMF y con niveles plasmáticos elevados de SRL. Se recomienda tratamiento local con lidocaína, ⁹⁰ clobetaso ⁹³ o sucralfato ⁹⁴ y evitar factores desencadenantes.
Diarrea	Secundaria a la disminución de la captación de ácidos grasos e inducción de atrofia intestinal. Dosis dependiente, responde a disminución de la dosis de SRL (<10 ng/ml en mantenimiento) o a dosis fraccionada (c/12h) y ajuste de MMF (1-1,5 g/día). ⁷⁷⁻⁷⁸
Hipopotasemia	Se observa en los primeros 3 meses de tratamiento y se asocia a niveles. Corrige con la reducción de la dosis de SRL, considerar suplementos de potasio. ⁹⁵
Edema	Agudo: desaparece espontáneamente, se asocia a IECA y ARAll. Crónico: suspender calcio-antagonistas, ⁹⁰ disminuir dosis de SRL, ⁶⁵ respuesta pobre a diuréticos.
Neumonitis intersticial	Son factores de riesgo conversión tardía, disfunción del injerto, edad, enfermedad pulmonar de base, tratamiento concomitante con otros inmunosupresores y niveles plasmáticos SRL elevados. Responde a reducción o retiro del medicamento. ⁹⁶ Excluir causas infecciosas. ⁹¹ Uso de esteroides controvertido.

IECA: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, ARAll: Antagonistas del receptor de la angiotensina II, EPO: Eritropoyetina recombinante humana, LDL: lipoproteína de baja densidad, CV: cardiovascular, G-CSF: factores estimulantes de colonias granulocíticas.

miento estrecho de los niveles plasmáticos pues la mayor parte de los casos responde satisfactoriamente a la reducción de la dosis.⁶⁵

El efecto secundario más relevante por su influencia sobre la mortalidad cardiovascular es la dislipidemia. El SRL altera la vía de señalización de la insulina aumentando la actividad de la apolipoproteína C y/o disminuyendo la actividad de la lipoprotein-lipasa lo que deriva en un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos, aumento en la secreción de VLDL e hipertrigliceridemia.⁶⁶

También han sido descritas reacciones de mielosupresión secundarias a la inhibición de la vía de señalización de varias citoquinas como el factor estimulante de colonias de granulocitos, IL-11, IL-10 y eritropoyetina aunque el efecto de las dos últimas sobre las plaquetas y los eritrocitos es transitorio.⁶⁷ Una de las grandes preocupaciones del uso de SRL en el post-operatorio inmediato es la formación de linfocitos y complicaciones con la herida.

Otras alteraciones de la piel y mucosas como acné, foliculitis del cuero cabelludo e hidradenitis supurativa fueron reportadas en 99% de los pacientes de la serie publicada por Mahe y cols.⁶⁸ Aunque las lesiones de la piel no constituyen un evento adverso serio y no tienen implicación en la sobrevida obligan en algunos casos a suspender el medicamento por solicitud del paciente. La aparición de edema crónico ha sido atribuida a lesión de la barrera endotelial, es empeorado por hipotensores calcio-antagonistas y su difícil remisión obliga a la suspensión del SRL. Desde el punto de vista infeccioso SRL ha sido asociado con una baja incidencia de CMV^{44,69-70} y virus BK⁷¹ e incluso en un modelo *in vitro* se ha observado que la asociación de leflunomida y SRL podría ser un tratamiento eficaz para éste último.⁷² El uso de SRL se asocia a un aumento en la incidencia de neumonía lo cual se ha vinculado con una reacción pulmonar a la hipoxia con desarrollo de alveolitis linfocítica y hallazgos radiológicos de bronquiolitis obliterante.⁷³

Otros efectos del SRL competen al hueso y la placa de crecimiento, tema especialmente importante en los pacientes pediátricos. Recientes hallazgos experimentales indican que SRL disminuye el crecimiento longitudinal en ratas jóvenes y produce alteraciones morfológicas importantes en el cartílago de crecimiento. Estos efectos sobre el crecimiento son principalmente debidos a una inhibición de la invasión vascular en el cartílago epifisiario, probablemente por interferencia sobre la ac-

ción angiogénica del VEGF.⁷⁴ Un estudio multicéntrico con 68 niños demostró un efecto negativo de SRL sobre la velocidad de crecimiento (cm/año) y en el Δ de altura a los seis meses (4,08 vs. 6,56 y -0,05 vs. 0,14), doce meses (4,44 vs. 6,11 y -0,03 vs. 0,28) y 24 meses (4,53 vs. 6,03 y -0,04 vs. 0,53) de inicio de tratamiento.⁷⁵ En adultos se han reportado dolores epifisiarios que mejoraron con la administración de calcitriol semejando un cuadro similar a la distrofia simpática refleja.⁷⁶ También se ha descrito necrosis avascular del fémur en pacientes adultos⁷⁷ y osteopenia y dolor lumbar en un caso pediátrico.⁷⁸

INDICACIONES Y PROCEDIMIENTO DE CONVERSIÓN A SRL

Adultos

La conversión se refiere a la introducción de SRL en la fase estable de post-trasplante con retirada completa de los InhC. Las indicaciones, el momento adecuado y el procedimiento para hacerla no tienen protocolos definidos pero existen publicaciones de consenso de expertos que han facilitado su empleo en la práctica clínica.⁷⁹⁻⁸² El uso de SRL en reemplazo de los InhC como tratamiento en la NCI es recomendado por KDIGO⁸⁰ para aquellos pacientes con TFGe >40 mL/min/1,73m² y proteinuria menor de <500 mg/g creatinina (o su equivalente). Por otra parte el consenso alemán⁸² define como indicaciones para la conversión la presencia de efectos secundarios de los InhC como nefrotoxicidad, síndrome hemolítico urémico, deterioro de la función renal, hipertensión arterial, diabetes post-trasplante y NCI. Adicionalmente está indicada en antecedente de cáncer o aparición de lesiones tumorales relacionadas o no con el uso de InhC. El proceso de conversión debe retrasarse hasta que se complete la cicatrización y la creatinina sérica esté por debajo de 2,5 mg/día en pacientes de alto riesgo como aquellos con índice de masa corporal >30 kg/m², diabetes, re-intervenciones quirúrgicas mayores o retraso en la función del injerto.⁸³ La realización de una biopsia renal por protocolo antes de la conversión a SRL es aconsejable pues identifica aquellos pacientes que ya tienen algún grado de fibrosis renal y que aún no han presentado alteraciones clínicas o bioquímicas.⁸⁴ El proceso de conversión en adultos comienza reduciendo la dosis de MMF o AZT en un 50% con la dosificación habitual de esteroides. La dosis

inicial de SRL debe alcanzar niveles entre 4-6 ng/ml, momento en el cual se reduce el InhC en un 50%. Al llegar a niveles de SRL de 5-10 ng/ml el InhC se puede suspender completamente. Es recomendable hacer conversiones rápidas para que el InhC se elimine en una a dos semanas (*ver Tabla 3*). Si el paciente no recibe esteroides antes de la conversión no es necesaria su reintroducción y si está en un régimen de descenso de esteroides con miras a retirarlos es conveniente mantener una dosis fija por lo menos durante unos tres meses antes de continuar con la disminución.⁷⁹ Es prudente realizar niveles de SRL en sangre cada semana mientras se obtienen los valores requeridos y aumentar la frecuencia de la medición en pacientes con interacciones farmacológicas o disfunción hepática.⁸² Las contraindicaciones para la conversión incluyen colesterol sérico >300 mg/dl o triglicéridos >400 mg/dl, insuficiencia renal avanzada con creatinina > 4 mg/dl o daño glomerular con proteinuria >1 g/día,⁸² otros autores recomiendan evitar su uso en anemia o trombocitopenia.⁷⁹

Pediatría

El proceso de conversión en pediatría se ha basado en extrapolación de los trabajos en adultos. Es así, como

en series de niños se reportan motivos de conversión excepcionales como nefropatía por virus BK, RA resistente,⁸⁵⁻⁸⁶ cardiomiopatía hipertrófica,⁸⁶⁻⁸⁷ hiperplasia gingival,⁴⁷ hipomagnesemia y convulsiones.⁸⁷ Paralelamente, el modo de conversión varía de una seria a otra. El descenso de InhC en dos series pediátricas fue de 25-30% por semana^{47,87} excepto en los casos de microangiopatía trombótica en los que se suspendió inmediatamente, mientras que otro autor describe una conversión rápida con retiro del InhC en una semana al lograr niveles séricos de SRL entre 6 y 12 ng/ml con reducción de la dosis de MMF a 300 mg/m²/día en los casos que recibían TAC y permanencia de la dosis en 600 mg/m²/día en los que venían con CsA.⁸⁸ Hymes y cols.,⁸⁹ describen una conversión con retiro abrupto de TAC e inicio de SRL a dosis de 5 mg/m²/día seguida por mantenimiento de 3 mg/m²/día en dos dosis y ajustada para mantener niveles de SRL entre 10-20 ng/ml a los tres meses post-trasplante. Hocker y cols.,⁵⁸ utilizan un esquema con dosis de carga de SRL de 5-7 mg/m²/día seguida por mantenimiento a 2-4 mg/m²/día (dos tomas al día en los menores de trece años) para alcanzar niveles de 5-10 ng/ml con el uso concomitante de MMF (reducido a 50% de la dosis) o de 8-12 ng/ml sin MMF. La dosis de InhC se disminuyó en un 50% al día

Tabla 3. Procedimiento de conversión en adultos

Conversión abrupta	Niveles objetivo durante el primer año
Dosis de carga de SRL de 10-12 mg el primer día. Suspensión brusca del InhC el primer día. Desde el segundo día SRL a dosis de 3-4 mg/día	Pacientes sin MMF: 10-15 ng/mL Pacientes con MMF: 8-12 ng/mL.
Conversión rápida	Niveles objetivo después del primer año
Sin dosis de carga. Dosis inicial de SRL de 3-4 mg/día. ACN al 50% de la dosis basal Suspender InhC a los 7 días si el nivel de SRL está en rango o mayor. Si esta bajo, aumentar dosis de SRL y mantener el InhC por una semana más.	Pacientes sin MMF: 6-10 ng/mL. Pacientes con MMF: 4-8 ng/mL

Tabla tomada y modificada de referencia 79.

uno de conversión y se suspendió a las cuatro semanas. En todas las series los esteroides continuaron sin modificación.

CONCLUSIÓN

Un paso determinante en la evolución hacia terapias de inmunosupresión óptimas ha sido la introducción de medicamentos menos nefrotóxicos como los mTORi con el objetivo principal de evitar la NCI. Sin embargo, la intrincada pero fascinante vía de señalización del mTOR y su papel definitivo en diversos procesos celulares ha ampliado la visión y la proyección terapéutica de los mTORi con efectos potenciales que van más allá de la inmunosupresión. En trasplante de órgano sólido el mayor avance ha sido la capacidad de interferir en los procesos fibróticos que acompañan al rechazo y el desarrollo de tolerancia inmunológica. Otra característica atractiva es la interrupción de la angiogénesis y el crecimiento celular, condiciones que han sido cruciales en la terapia oncológica y que definitivamente tienen un impacto favorable en la disminución de tumores en pacientes trasplantados.

Con base en el conocimiento de que la NCI y el cáncer son las causas más frecuentes de pérdida del injerto y mortalidad del receptor, los argumentos a favor del uso de mTORi en trasplante son explícitos. En este punto, el camino más sensato para lograr una mayor aceptación entre los médicos es el de hacer un balance entre los efectos favorables y los negativos sin olvidar los claros beneficios a largo plazo de su uso. A la vista de los efectos secundarios con el uso de otros inmunosupresores, se requiere de un análisis minucioso del balance riesgo-beneficio antes de abandonar prematuramente la opción de utilizar mTORi en trasplante. La característica que tienen los mTORi de poder tratar múltiples condiciones a la vez es un recurso terapéutico que pocas veces tenemos al alcance.

BIBLIOGRAFÍA

1. Knechtle SJ. Immunoregulation and tolerance. *Transplant Proc* 2010;42(9 Suppl):S13-15.
2. Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc* 2003;35(3 Suppl):7S-14S.
3. Sehgal SN. Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem* 1998;31(5):335-340.
4. Kahan BD, Chang JY, Sehgal SN. Preclinical evaluation of a new potent immunosuppressive agent, rapamycin. *Transplantation* 1991, 52(2):185-191.
5. Abraham RT. Mammalian target of rapamycin: immunosuppressive drugs uncover a novel pathway of cytokine receptor signaling. *Curr Opin Immunol* 1998;10(3):330-336.
6. Fingar DC, Blenis J. Target of rapamycin (TOR): an integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progression. *Oncogene* 2004;23(18):3151-3171.
7. Dupont P, Warrens AN. The evolving role of sirolimus in renal transplantation. *QJM* 2003;96(6):401-409.
8. Jacinto E, Loewith R, Schmidt A, et al. Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat Cell Biol* 2004;6(11):1122-1128.
9. Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006;124(3):471-484.
10. Rostaing L, Kamar N. mTOR inhibitor/proliferation signal inhibitors: entering or leaving the field? *J Nephrol* 2010;23(2):133-142.
11. Kay JE, Kromwel L, Doe SE, Denyer M. Inhibition of T and B lymphocyte proliferation by rapamycin. *Immunology* 1991;72(4):544-549.
12. Gonzalez J, Harris T, Childs G, Prystowsky MB. Rapamycin blocks IL-2-driven T cell cycle progression while preserving T cell survival. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27(3):572-585.
13. Rangan GK, Nguyen T, Mainra R, et al. Therapeutic role of sirolimus in non-transplant kidney disease. *Pharmacol Ther* 2009;123(2):187-206.
14. Lieberthal W, Levine JS. The role of the mammalian target of rapamycin (mTOR) in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(12):2493-2502.
15. Kim DH, Sarbassov DD, Ali SM, et al. mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery. *Cell* 2002;110(2):163-175.
16. Ballou LM, Lin RZ. Rapamycin and mTOR kinase inhibitors. *J Chem Biol* 2008;1(1-4):27-36.
17. Sarbassov DD, Ali SM, Sengupta S, et al. Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB. *Mol Cell* 2006;22(2):159-168.
18. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002;8(2):128-135.
19. McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis. *Oncologist* 2000;5(Suppl 1):3-10.
20. Bjornsti MA, Houghton PJ. The TOR pathway: a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4(5):335-348.
21. Lee TK, Poon RT, Yuen AP, et al. Regulation of angiogenesis by Id-1 through hypoxia-inducible factor-1alpha-mediated vascular endothelial growth factor up-regulation in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(23):6910-6919.
22. Wang W, Jia WD, Xu GL, et al. Antitumoral activity of rapamycin mediated through inhibition of HIF-1alpha and VEGF in hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2009;54(10):2128-2136.
23. Mahalati K, Kahan BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(8):573-585.

24. Zimmerman JJ, Kahan BD. Pharmacokinetics of sirolimus in stable renal transplant patients after multiple oral dose administration. *J Clin Pharmacol* 1997;37(5):405-415.
25. Brattstrom C, Sawe J, Tyden G, et al. Kinetics and dynamics of single oral doses of sirolimus in sixteen renal transplant recipients. *Ther Drug Monit* 1997;19(4):397-406.
26. Tejani A, Alexander S, Ettenger R et al. Safety and pharmacokinetics of ascending single doses of sirolimus (Rapamune, rapamycin) in pediatric patients with stable chronic renal failure undergoing dialysis. *Pediatr Transplant* 2004;8(2):151-160.
27. Sindhi R, Webber S, Goyal R, Reyes J, Venkataramanan R, Shaw L. Pharmacodynamics of sirolimus in transplanted children receiving tacrolimus. *Transplant Proc* 2002;34(5):1960.
28. Schachter AD, Meyers KE, Spaneas LD, et al. Short sirolimus half-life in pediatric renal transplant recipients on a calcineurin inhibitor-free protocol. *Pediatr Transplant* 2004;8(2):171-177.
29. Filler G, Bendrick-Pearl J, Strom T, Zhang YL, Johnson G, Christians U. Characterization of sirolimus metabolites in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2009;13(1):44-53.
30. Sattler M, Guengerich FP, Yun CH, Christians U, Sewing KF. Cytochrome P-450 3A enzymes are responsible for biotransformation of FK506 and rapamycin in man and rat. *Drug Metab Dispos* 1992;20(5):753-761.
31. Streit F, Christians U, Schiebel HM, et al. Sensitive and specific quantification of sirolimus (rapamycin) and its metabolites in blood of kidney graft recipients by HPLC/electrospray-mass spectrometry. *Clin Chem* 1996;42(9):1417-1425.
32. Le Meur Y, Djebli N, Szlag JC, et al. CYP3A5*3 influences sirolimus oral clearance in de novo and stable renal transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80(1):51-60.
33. Kahan BD, Julian BA, Pescovitz MD, Vanrenterghem Y, Neylan J. Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: a phase II trial. Rapamune Study Group. *Transplantation* 1999;68(10):1526-1532.
34. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet* 2000;356(9225):194-202.
35. MacDonald AS. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 2001;71(2):271-280.
36. Groth CG, Backman L, Morales JM et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999;67(7):1036-1042.
37. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001;72(5):777-786.
38. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357(25):2562-2575.
39. Guba M, Jauch KW. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2008;358(23):2518; author reply 2519-2520.
40. Altman DG. Randomisation in the SYMPHONY trial. *Lancet* 2000;356(9240):1521-1522.
41. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit* 2009;31(2):139-152.
42. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009;87(2):233-242.
43. Schaffer M, Schier R, Napirei M, Michalski S, Traska T, Viebahn R. Sirolimus impairs wound healing. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392(3):297-303.
44. Guba M, Pratschke J, Hugo C, et al. Renal function, efficacy, and safety of sirolimus and mycophenolate mofetil after short-term calcineurin inhibitor-based quadruple therapy in de novo renal transplant patients: one-year analysis of a randomized multicenter trial. *Transplantation* 2010; 90(2):175-183.
45. El-Sabrouy R, Weiss R, Butt F, et al. Rejection-free protocol using sirolimus-tacrolimus combination for pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002; 34(5):1942-1943.
46. Vilalta R, Vila A, Nieto J, Callis L. Rapamycin use and rapid withdrawal of calcineurin inhibitors in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc* 2003;35(2):703-704.
47. Ibanez JP, Monteverde ML, Goldberg J, Diaz MA, Turconi A. Sirolimus in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc* 2005;37(2):682-684.
48. Morris RE, Cao W, Huang X, et al. Rapamycin (Sirolimus) inhibits vascular smooth muscle DNA synthesis in vitro and suppresses narrowing in arterial allografts and in balloon-injured carotid arteries: evidence that rapamycin antagonizes growth factor action on immune and nonimmune cells. *Transplant Proc* 1995;27(1):430-431.
49. Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, et al. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation* 2001;104(10):1188-1193.
50. Tejani A, Ho PL, Emmett L, Stablein DM. Reduction in acute rejections decreases chronic rejection graft failure in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am J Transplant* 2002;2(2):142-147.
51. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(10):3015-3026.
52. Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing sirolimus versus cyclosporine: a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998;66(12):1736-1740.
53. Rahimi RA, Andrianifahanana M, Wilkes MC, et al. Distinct roles for mammalian target of rapamycin complexes in the fibroblast response to transforming growth factor-beta. *Cancer Res* 2009;69(1):84-93.
54. Pontrelli P, Rossini M, Infante B, et al. Rapamycin inhibits PAI-1 expression and reduces interstitial fibrosis and glomerulosclerosis in chronic allograft nephropathy. *Transplantation*

- 2008;85(1):125-134.
55. Letavernier E, Bruneval P, Vandermeersch S, et al. Sirolimus interacts with pathways essential for podocyte integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):630-638.
 56. Cruzado JM. Nonimmunosuppressive effects of mammalian target of rapamycin inhibitors. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22(1):73-81.
 57. Falger JC, Mueller T, Arbeiter K, et al. Conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in pediatric chronic allograft nephropathy. *Pediatr Transplant* 2006;10(4):474-478.
 58. Hocker B, Feneberg R, Kopf S, et al. SRL-based immunosuppression vs. CNi minimization in pediatric renal transplant recipients with chronic CNi nephrotoxicity. *Pediatr Transplant* 2006;10(5):593-601.
 59. Ibanez JP, Monteverde ML, Diaz MA, Goldberg J, Turconi AF. Sirolimus in chronic allograft nephropathy in pediatric recipients. *Pediatr Transplant* 2007;1(7):777-780.
 60. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4(2):222-230.
 61. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(2):581-589.
 62. Kauffman HM, Cheriakh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005;80(7):883-889.
 63. Alberu J. Clinical insights for cancer outcomes in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2010;42(9 Suppl):S36-40.
 64. Sanchez-Fructuoso AI, Ruiz JC, Perez-Flores I, et al. Comparative analysis of adverse events requiring suspension of mTOR inhibitors: everolimus versus sirolimus. *Transplant Proc* 2010;42(8):3050-3052.
 65. Stallone G, Infante B, Grandaliano G, Gesualdo L. Management of side effects of sirolimus therapy. *Transplantation* 2009;87(8 Suppl):S23-26.
 66. Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, et al. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res* 2002;43(8):1170-1180.
 67. Kahan BD. Current approaches to the use of sirolimus in renal transplantation. *Transplant Proc* 2009;41(8):3011-3015.
 68. Mahe E, Morelon E, Lechaton S, et al. Cutaneous adverse events in renal transplant recipients receiving sirolimus-based therapy. *Transplantation* 2005;79(4):476-482.
 69. Fortun J, Martin-Davila P, Pascual J, et al. Immunosuppressive therapy and infection after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010;12(5):397-405.
 70. Kahan BD, Knight R, Schoenberg L, et al. Ten years of sirolimus therapy for human renal transplantation: the University of Texas at Houston experience. *Transplant Proc* 2003;35(3 Suppl):25S-34S.
 71. Benavides CA, Pollard VB, Mauiyedi S, Podder H, Knight R, Kahan BD. BK virus-associated nephropathy in sirolimus-treated renal transplant patients: incidence, course, and clinical outcomes. *Transplantation* 2007;84(1):83-88.
 72. Liacini A, Seamone ME, Muruve DA, Tibbles LA. Anti-BK virus mechanisms of sirolimus and leflunomide alone and in combination: toward a new therapy for BK virus infection. *Transplantation* 2010;90(12):1450-1457.
 73. Champion L, Stern M, Israel-Biet D, et al. Brief communication: sirolimus-associated pneumonitis: 24 cases in renal transplant recipients. *Ann Intern Med* 2006;144(7):505-509.
 74. Alvarez-Garcia O, Garcia-Lopez E, Loreda V, et al. Rapamycin induces growth retardation by disrupting angiogenesis in the growth plate. *Kidney Int* 2010;78(6):561-568.
 75. Gonzalez D, Garcia CD, Azocar M, et al. Growth of kidney-transplanted pediatric patients treated with sirolimus. *Pediatr Nephrol* 2011.
 76. Molina MG, Diekmann F, Burgos D, et al. Sympathetic dystrophy associated with sirolimus therapy. *Transplantation* 2008;85(2):290-292.
 77. Bhandari S, Eris J. Drug points: Premature osteonecrosis and sirolimus treatment in renal transplantation. *BMJ* 2001;323(7314):665.
 78. Roque J RG, Vignolo P, Pinochet C, et al. Sirolimus en trasplante de órgano sólido pediátrico. Experiencia en 5 casos. *Rev Med Chile* 2008;136:631-636.
 79. Ruiz JC AA, Arias M, Campistol JM, et al. Conversión a sirolimus. *Nefrología* 2006;26(Suppl 2):52-63.
 80. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 3:S1-155.
 81. Campistol JM, Cockwell P, Diekmann F, et al. Practical recommendations for the early use of m-TOR inhibitors (sirolimus) in renal transplantation. *Transpl Int* 2009; 22(7):681-687.
 82. Morath C, Arns W, Schwenger V, et al. Sirolimus in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(Suppl 8):viii61-viii65.
 83. Diekmann F, Campistol JM. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft nephropathy: benefits and risks. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(3):562-568.
 84. Moreso F, Lopez M, Vallejos A, et al. Serial protocol biopsies to quantify the progression of chronic transplant nephropathy in stable renal allografts. *Am J Transplant* 2001; 1(1):82-88.
 85. Garcia CD, Bittencourt VB, Alves AB, et al. Conversion to sirolimus in pediatric renal transplantation recipients. *Transplant Proc* 2006;38(6):1901-1903.
 86. Gupta P, Kaufman S, Fishbein TM. Sirolimus for solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2005;9(3):269-276.
 87. Sindhi R, Seward J, Mazariegos G, et al. Replacing calcineurin inhibitors with mTOR inhibitors in children. *Pediatr Transplant* 2005;9(3):391-397.
 88. Weintraub L, Li L, Kambham N, et al. Patient selection critical for calcineurin inhibitor withdrawal in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant* 2008;12(5):541-549.
 89. Hymes LC, Warshaw BL, Amaral SG, Greenbaum LA. Tacrolimus withdrawal and conversion to sirolimus at three months post-pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2008;12(7):773-777.
 90. Rial Mdel C, Abbud-Filho M, Goncalves RT, et al. Individualizing early use of sirolimus in renal transplantation. *Trans-*

- plant Proc 2010;42(10):4518-4525.
91. Oppenheimer F AA, Arias M, Campistol JM, et al. Manejo de sirolimus en la práctica clínica. *Nefrología* 2006; 26 (Suppl 2.):64-93.
 92. Tiong HY, Flechner SM, Zhou L, et al. A systematic approach to minimizing wound problems for de novo sirolimus-treated kidney transplant recipients. *Transplantation* 2009;87(2):296-302.
 93. Chuang P, Langone AJ. Clobetasol ameliorates aphthous ulceration in renal transplant patients on sirolimus. *Am J Transplant* 2007;7(3):714-717.
 94. Morelon E, Kreis H. Sirolimus therapy without calcineurin inhibitors: Necker Hospital 8-year experience. *Transplant Proc* 2003;35(3 Suppl):52S-57S.
 95. Morales JM, Andres A, Dominguez-Gil B, et al. Tubular function in patients with hypokalemia induced by sirolimus after renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35(3 Suppl):154S-156S.
 96. Weiner SM, Sellin L, Vonend O, et al. Pneumonitis associated with sirolimus: clinical characteristics, risk factors and outcome--a single-centre experience and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(12):3631-3637.



Acreditada por
Joint Commission
International



Afiliada a
Johns Hopkins Medicine
International



XVI CURSO NEFROUROLOGÍA

30 de Junio y 01 de Julio de 2011

Directores:

Dres. *Carlos Saieh* y *José Manuel Escala*

Organiza:

Departamento de Pediatría, Unidad de Nefrourología Pediatría, Dirección Académica

Invitados extranjeros:

Dr. Joao L. Pippi Salle PhD,
Head, Division of Urology

Professor Department of Surgery, University of Toronto, Canadá

Prof. Dr. Horacio Repetto

Jefe Servicio Pediatría, Hospital Nacional Prof. A. Posadas

Profesor Dpto. de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Programa

Jueves 30 de junio

- 08:00 a 08:45 Inscripciones
- 08:45 a 09:00 Inauguración
- 09:00 a 09:30 Conferencia: Dilemas en decisiones de manejo en Desórdenes de Desarrollo Sexual
Dr. J. Pippi-Salle
- 09:30 a 09:45 Preguntas
- 09:45 a 11:00 Casos Clínicos: Imágenes en nefrourología.
Coordina: *Dra. K. Moëne*
Dra. C. Pérez, Dra. I. Fuentealba
- 11:00 a 11:30 Café
- 11:30 a 11:45 Quiz Nefrológico
Dr. C. Saieh
- 11:45 a 13:00 Casos Clínicos: ITU: y ahora qué?
Dr. J. Grandy, Dra. P. Barrer, Dr. R. Zubieta
Coordina: *Dra. V. Pinto*

- 13:00 a 15:00 Almuerzo (Box Lunch)
- 15:00 a 15:30 Conferencia: Agua y sodio
Dr. H. Repetto
- 15:30 a 15:45 Preguntas
- 15:45 a 17:00 Casos Clínicos: Síndrome Nefrótico
Dra. A. Vogel, Dra. M. Azócar, Dr. F. Olavarría
Coordina: *Dr. F. Cavagnaro*
- 17:00 a 17:30 Café
- 17:30 a 18:00 Conferencia: Detalles Técnicos para mejorar resultados en Hipospadia
Dr. J. Pippi-Salle
- 18:00 a 18:15 Preguntas

Viernes 01 de julio

- 08:00 a 09:00 Conferencia: SHU
Dr. H. Repetto
- 09:00 a 09:15 Preguntas
- 09:15 a 10:30 Casos Clínicos: IRA: aspectos médicos-quirúrgicos
Dr. F. Cano, Dr. J. Rodríguez, Dr. P.J. López
Coordina: *Dr. J.M. Escala*
- 10:30 a 11:00 Café
- 11:00 a 11:30 Conferencia: Manejo Quirúrgico de la Incontinencia urinaria refractaria
Dr. Pippi-Salle
- 11:30 a 11:45 Preguntas
- 11:45 a 13:00 Casos Clínicos: El niño que se moja.
Dr. R. Gana, Dra. G. Retamal
Coordina: *Dr. E. Wolff*
- 13:00 a 15:00 Almuerzo (Box Lunch)
- 15:00 a 16:15 Casos Clínicos: La nueva hipertensión arterial.
Dra. M. Aglony, Dra. L. Quiroz, Dra. E. Lagos, Dr. A. Wash
Coordina: *Dr. C. Saieh*
- 16:15 a 16:30 Quiz Urológico
Dr. José M. Escala
- 16:30 a 17:00 Café
- 17:00 a 17:30 Conferencia: Síndrome Nefrótico
Dr. H. Repetto
- 17:30 a 17:45 Preguntas
- 17:45 a 18:45 Conferencia de cierre: La cultura de oriente vista por occidente
Dr. F. Baher



3rd International Conference

HUS & MPGN & related diseases

**Current diagnosis and therapy of
hemolytic uremic syndrome (HUS)
membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN)
and related diseases**

In Memoriam: Univ.-Prof. Dr. Lothar Bernd Zimmerhackl

**Hotel "Grauer Bär"
Innsbruck, Austria
22-24 May 2011**

**Abstract submission open:
February 1st – March 31st, 2011**

Information:

Univ.-Prof. DDr. Reinhard Würzner, Congress President
Claudia Triendl, Congress Assistant
TEL +43-512-504-23501
FAX +43-512-504-25450
claudia.triendl@uki.at
www.hus-online.at

Monday, May 23

08:00-18:30

Registration open

08:15

Welcome from the Medical University
Innsbruck
Lochs/Würzner

I. Classical HUS

Karch Helge
Epidemiology

Tarr Phil
Escherichia coli and the HUS:the critical
pre-renal phase

Exeni Ramon
Typical HUS- Long Term Follow Up from the
highest endemic region

Safouh M
HUS in developing countries

Volhokina E
Shiga´like toxin upregulates production of
C3 mRNA and protein in human endothelial
cells

Chromek M
The antimicrobial peptide cathelicidin
completely protects mice from Ecoli 0157;H7
mediated disease

II. Atypical HUS

Rodriguez de Cordoba, Santiago
aHUS/DDD/AMDIlessons from the functional
characterization of disease
associated genetic variants

Westra D
Mutations in CFHR gene Atypical HUS

Hofer Johannes
Acquired forms of Atypical HUS

Jozsi M
Factor H mutations and autoantibodies
associated with atypical HUS impair factor H
binding to penetraxin 3

III. HUS-aHUS

Noris Marina
Complement activation and endothelial
dysfunction in typical and atypical HUS

Karpman Diana
Complement deposition on blood cells
during HUS

Orth Dorothea
Typical HUS and complement.update

Rosales Alejandra
HUS Observations from a 5 year prospective
multicenter study

Tuesday, May 24**IV. Diagnostical approaches**

Kirschfink Michael
Analysis of complement mediated nephropathy

Werner Streif
Thrombocytopathies and related diseases

Prohaska R
Complement activation in thrombocytopenic
purpura

Soylmezoglu T
Familial MPGN

V MPGN-DDD-AMD

Zipfel Peter Fl

New genetic scenarios in membranoproliferative glomerulonephritis: lessons from the European cohort

Smith Richard

DDD An update on genetics, nephritic factors and treatment options

Licht Christoph

Therapy of MPGN a case for complement

Skerka Christine

Role of CFHR proteins in AMD and kidney diseases

VI. MPGN-aHUS, Part I: Classification

Fremaux-Bacchi Veronique

Genetics

Pickering Matthew

An update on animal models of atypical HUS

Sethi Sanjey

Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenic heterogeneity and proposal for a new classification

Amann Kerstin

Differential diagnoses

VII MPGN-aHUS, Part II: Treatment

Riedl Magdalena

Complement inhibition strategies-Targeting C5

Saland Jeff M

Transplantation in MPGN- Atypical HU

Davin JC

Prophylactic plasma exchange and Eculizumab allow long term renal function preservation in CFH related aHUS

Sparta G

Successful long term outcome after renal transplantation for aHUS with combined MCP and complement factor I(CFI) mutation

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

La revista **Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica** publica revisiones de temas pediátricos. Los artículos serán revisados por el Comité Editorial.

Los trabajos deben estar enmarcados en los requisitos uniformes para los manuscritos sometidos a revistas biomédicas establecidas por el International Committee of Medical Journal Editors (Annals of Internal Medicine 1997; 126:36-47/www.icmje.org).

El orden de publicación de los mismos queda al criterio del Comité Editorial, el que se reserva el derecho a aceptar o rechazar artículos por razones técnicas o científicas, así como de sugerir o efectuar reducciones o modificaciones del texto o del material gráfico.

Los autores deberán enviar un original del trabajo en el procesador de palabras Word. No se establece un máximo en el número de páginas para revisiones, pero será acordado con los editores. Se establece en dos páginas el máximo para notas o cartas al editor. El formato de envío será en letra Time New Roman, cuerpo 12, a doble espacio.

La página inicial, separable del resto y no numerada deberá contener:

- a. **Título del artículo:** que debe dar una idea exacta del contenido del trabajo.
- b. **Autores:** el primer apellido y la inicial del segundo y del/los nombres, el título profesional o grado académico y el lugar de trabajo de cada uno de ellos.
- c. **Resumen del trabajo:** inferior a las 150 palabras.
- d. **El o los establecimientos o departamento donde se realizó el trabajo.**

- Las tablas y las figuras deben presentarse en hojas separadas del texto, indicando en éste la posición aproximada que les corresponde.
- Las ilustraciones se clasificarán como figuras y se enviarán en el formato digital, idealmente extensión .jpg en alta resolución, pudiendo agregar copias

fotográficas en blanco y negro o color, preferentemente de 12 a 17 cm de tamaño (sin exceder 20 x 24 cm).

- Las leyendas correspondientes a las figuras deben estar numeradas y se presentarán en hoja separada.
- En el dorso de cada ilustración se debe anotar, con lápiz carbón o papel adhesivo fácil de retirar, el número de la figura, una flecha que indique su orientación y el apellido del primer autor.

Los cuadros o tablas, se enviarán en una hoja separada, debidamente numerada en el orden de aparición del texto, en el cual se señalará su ubicación aproximada.

Las **referencias bibliográficas** deberán enumerarse en el orden en que aparecen citadas en el texto. Se presentarán al final del texto y cada referencia debe especificar:

- a. Apellido de los autores seguido de la primera inicial del nombre, separando los autores con una coma, hasta un máximo de 6 autores; si son más de seis, colocar los tres primeros y la expresión et al.
- b. Título del trabajo.
- c. Nombre de la revista abreviado de acuerdo al Index-Medicus (año) (punto y coma).
- d. Volumen (dos puntos), página inicial y final de texto.

Por ejemplo:

Pediatr Infect Dis J 2005;24(3):265-266.

Para **cita de libros** deben señalarse: autor (es), nombre del capítulo citado, nombre del autor (es) del libro, nombre del libro, edición, ciudad en que fue publicado, editorial, año: página inicial-final.

Por ejemplo:

Wyllie R, Hyams JS. Gastroenterología Pediátrica. En: Roger G. Fisiología, diagnóstico y tratamiento. 2a Edición. Buenos Aires: Interamericana. 1999: 115-117.

FICHA DE INSCRIPCIÓN PARA ASOCIARSE A ALANEPE

Les rogáramos llenar esta solicitud y enviarla por mail a aquéllos que nunca enviaron sus datos para cumplir requerimientos legales de la Asociación



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

FICHA DE INSCRIPCIÓN

Apellidos

Nombres

Fecha de Nacimiento: Estado civil:

Domicilio: Calle

Ciudad: Código Postal: País:

Domicilio Postal (donde desea recibir la Revista):

.....

Telefono:..... Fax: E-mail:

1) ANTECEDENTES PROFESIONALES:

Título:

Fecha de Graduación:

Actividad profesional desde el momento de la graduación:

.....

2) PERTENECENCIA A SOCIEDADES CIENTÍFICAS NACIONALES O INTERNACIONALES:

.....

3) TENENCIA O NO DE TÍTULO O CERTIFICADO DE NEFRÓLOGO INFANTIL:

Fecha de emisión del título y entidad que lo otorga

4) PUBLICACIONES PRINCIPALES:

.....

5) DEBE SER PRESENTADO POR DOS SOCIOS DE ALANEPE

Nombre y Apellido del Socio: Lugar y Fecha:

Nombre y Apellido del Socio:

Enviar por e-mail a: rexeni@pccp.com.ar

No se pretende que la información entre dentro del espacio de la ficha.
Se sugiere ir desarrollando la información con el espacio que se necesite.



¡Sensacional!



Alanepe

IX Congreso de ALANEPE

Asociación Latinoamericana
de Nefrología Pediátrica



27 – 29 Octubre, 2011
São Paulo – Brasil



3rd International Conference

HUS & MPGN & related diseases

Current diagnosis and therapy of hemolytic uremic syndrome (HUS)
membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and related diseases

In Memoriam: Univ.-Prof. Dr. Lothar Bernd Zimmerhackl

Hotel "Grauer Bär",
Innsbruck, Austria,
22-24 May 2011



XVI CURSO NEFROUROLOGÍA

30 de Junio y 01 de Julio de 2011

Directores:

Dres. Carlos Saieh y José Manuel Escala

Organiza:

Departamento de Pediatría, Unidad de Nefrourología Pediátrica, Dirección Académica