

Eje somatotrópico y marcadores moleculares del metabolismo mineral en niños en diálisis

Somatotropic axis and molecular markers of mineral metabolism in children undergoing chronic peritoneal dialysis

María Luisa Ceballos Osorio y Francisco Cano Schuffeneger

Unidad de Nefrología Infantil, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago de Chile

Recibido el 16 de febrero de 2016; aceptado el 1 de agosto de 2016

Resumen

El retraso del crecimiento de los niños con enfermedad renal crónica es de origen multifactorial, incluyendo la resistencia a hormona de crecimiento (GH) y alteraciones en el metabolismo mineral óseo. **Objetivos:** 1) Caracterizar marcadores del metabolismo mineral: FGF23-Klotho y del eje somatotrópico: IGF1, IGFBP3 y GHBP, en niños en diálisis peritoneal (DP); 2) Evaluar la evolución de la talla en aquellos pacientes tratados con rhGH. **Pacientes y Método:** Niños prepuberales en DP seguidos durante 12 meses. Criterios exclusión fueron Tanner > 1, síndrome nefrótico activo, tratamiento esteroidal, malabsorción gastrointestinal, enfermedades endocrinas, síndromes genéticos, uso de rhGH al ingreso del estudio. Se evaluaron variables demográficas, antropométricas: Z talla/edad, (ZT/E), velocidad de crecimiento (VC), bioquímicas (calcio, fósforo, PTH), marcadores del metabolismo mineral (25OHvitD, 1,25OHvitD, FGF23, Klotho), y de crecimiento (IGF-1, IGFBP-3, GHBP). **Resultados:** Quince pacientes, 7 varones, edad $6,9 \pm 3,0$ años, tiempo en DP $14,33 \pm 12,26$ meses. Puntaje ZT/E al mes 1 = $-1,69 \pm 1,03$. FGF23: $131,7 \pm 279,4$ y Klotho: $125,9 \pm 24,2$ pg/ml. Durante los 12 meses de seguimiento no hubo diferencia significativa en el promedio de las variables. El uso de rhGH en 8 pacientes no mostró mejoría significativa del ZT/E ni la VC. El análisis bivariado mostró correlación positiva entre niveles de Klotho y delta ZT/E, y entre GHBP y VC ($p < 0,05$). **Conclusiones:** Los valores de FGF23 se encuentran elevados y los de Klotho disminuidos en niños con enfermedad renal crónica en DP en comparación con niños sanos. Las variables de eje somatotrópico, se encuentran normales o elevadas. rhGH tiende a mejorar la talla y GHBP se correlaciona positivamente con VC en estos niños.

Palabras clave:

Crecimiento;
GH;
FGF23;
Klotho.

Abstract

Growth failure is one of the most relevant complications in children with chronic kidney disease (CKD). Among others, growth hormone (GH) resistance and bone mineral disorders have been identified as the most important causes of growth retardation. **Objectives:** 1. To characterize bone

Keywords:

Growth;
GH;
FGF23;
Klotho.

mineral metabolism and growth hormone bio-markers in CKD children treated with chronic peritoneal dialysis (PD). 2. To evaluate height change with rhGH treatment. **Patients and Method:** A longitudinal 12-month follow-up in prepuberal PD children. Exclusion criteria: Tanner stage >1, nephrotic syndrome, genetic disorders, steroids, intestinal absorption disorders, endocrine disturbances, treatment with GH to the entry of the study. Demographic and anthropometric data were registered. FGF23, Klotho, VitD, IGF-1, IGFBP3, and GHBP were measured to evaluate mineral and growth metabolism. **Results:** 15 patients, 7 male, age 6.9 ± 3.0 y were included. Time on PD was 14.33 ± 12.26 months. Height/age Z score at month 1 was -1.69 ± 1.03 . FGF23 and Klotho: 131.7 ± 279.4 y 125.9 ± 24.2 pg/ml, respectively. 8 patients were treated with GH during 6-12 months, showing a non-significant increase in height/age Z-score during the treatment period. Bivariate analysis showed a positive correlation between Klotho and delta ZT/E, and between GHBP vs growth velocity index ($p < .05$). **Conclusions:** FGF23 values were high and Klotho values were reduced in children with CKD in PD, comparing to healthy children. Somatotropic axis variables were normal or elevated. rhGH tends to improve height and there is a positive correlation of GHBP and growth velocity in these children.

El crecimiento es un proceso complejo con cambios secuenciales en la morfología y función de las células. En el crecimiento óseo, las modificaciones ocurren en los condrocitos y osteocitos, por lo que cualquier condición que interrumpa este proceso, puede llevar a deformidades óseas o a disminución del potencial de crecimiento. Estudios han demostrado que la enfermedad renal crónica (ERC) y el hiperparatiroidismo secundario, pueden afectar significativamente su progresión normal¹.

El crecimiento en la infancia puede dividirse en 3 etapas. Durante la lactancia, se desarrolla la fase de más rápido incremento de talla, dependiente de la ingesta de nutrientes. En la infancia media, la tasa de crecimiento se mantiene constante en 5-7 cm/año, bajo el control de las hormonas de crecimiento (GH) y tiroideas. Finalmente, en la pubertad, mediante el eje GH/factor de crecimiento insulino-símil-1, IGF1, activado por las hormonas sexuales, se estimula el "estirón puberal"², que se encuentra retrasado en ERC debido a una pérdida del patrón de secreción pulsátil de la hormona gonadotrofina hipotalámica (GnRH)^{2,3}.

La ERC se caracteriza por un retraso del crecimiento sin lograr alcanzar la talla final adulta estimada por el potencial genético⁴. Según datos del North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies del año 2011, 36,9% de los niños con ERC tienen un retraso del crecimiento, y su magnitud se correlaciona con el grado de deterioro de la función renal, siendo la talla en promedio $-1,85$ DS^{2,3}. En Chile, de acuerdo al Registro Nacional de ERC del año 2007, un 50% de los pacientes con ERC tiene un retraso del crecimiento⁴.

La etiología del déficit de talla en ERC es multifactorial. La enfermedad renal primaria, el déficit nutricional, la acidosis metabólica, los trastornos hidroelectrolíticos, la anemia, las alteraciones del metabolismo mineral, la edad de inicio de la ERC, los tratamientos

esteroidales crónicos, y las alteraciones del eje GH/IGF1, son los factores asociados más importantes^{3,5}.

La GH en ERC se encuentra en valores normales o aumentados, y su vida media es prolongada, debido a un estado de resistencia a su acción. Al unirse GH a su receptor en los tejidos, estimula la dimerización del receptor y la autofosforilación de tirosininas, Janus quinasa 2, fosforilando proteínas de señal de transcripción, STAT (1, 3 y 5). Las STAT fosforiladas (STATp), son traslocadas al núcleo, activando la expresión de genes regulados por GH^{1,2,6,7}.

GH ejerce su acción mediante IGF-1, producido a nivel hepático. Sin embargo, IGF-1 también se secreta localmente en el cartilago de crecimiento, actuando como un factor paracrino/autocrino^{6,7}. En ERC, los niveles plasmáticos de IGF-1 pueden estar normales o disminuidos, pero su bioactividad es baja^{6,7}. Esta proteína se transporta en el plasma mediante proteínas fijadoras, IGF-BPs (1 a 6), que evitan una rápida metabolización. Un 99% de IGF-1 se encuentra unido a IGFBP-3⁸ y la subunidad ácido lábil (ALS)⁷, formando un complejo ternario. En la ERC, estas IGF-BPs se han encontrado aumentadas, debido a la disminución de su aclaramiento. Por su parte, la expresión del receptor de GH en las células blanco, se ha encontrado disminuido, lo mismo que la proteína transportadora de la hormona, GHBP^{2,3,5}.

La GH recombinante (rhGH) para el tratamiento de talla baja en ERC es una terapia eficaz, segura. Sin embargo, pese a su uso, todavía se observa una talla final cercana a -2 DS en poblaciones estudiadas¹.

De acuerdo al consenso internacional, publicado el año 2006⁹, en todo paciente con velocidad de filtración glomerular < 75 ml/min/1,73m², en tratamiento médico o dialítico o trasplantados renales al año post-trasplante, con puntaje ZT/E $< -1,88$ ($< p_3$) o DS de velocidad de crecimiento (VC) < -2 , debe considerarse

el tratamiento con rhGH⁷. El mayor efecto sobre la VC se logra al primer año de terapia, disminuyendo posteriormente¹⁰.

La ERC y el hiperparatiroidismo secundario pueden afectar significativamente el crecimiento óseo. Las alteraciones en el metabolismo mineral ocurren en estadios tempranos de la ERC y progresan a medida que se deteriora la función renal. Estas alteraciones se atribuyen a los cambios en la hormona paratiroidea (PTH) y al eje de la vitamina D que llevan, posteriormente, a trastornos en el metabolismo del calcio y fósforo¹¹. El factor de crecimiento derivado de fibroblastos 23 (FGF23) es un regulador clave^{12,13}. FGF23 se sintetiza en los osteocitos del hueso mineralizado¹³, que frente al estrés mecánico generan señales de transducción, reguladas por señales endocrinas, modificando la arquitectura ósea y la homeostasis mineral¹⁴. FGF23, reduce los niveles plasmáticos de fosfato, induciendo fosfatúria y suprimiendo la síntesis de 1,25 OH-vitamina D¹⁵. Además, disminuye la transcripción y secreción de PTH¹⁶.

FGF23 requiere una proteína transmembrana correceptora, Klotho, para lograr una alta afinidad a su receptor (FGF-Rs)^{14,17,18}. En ERC se ha descrito deficiencia de Klotho, constituyéndose como un estado de resistencia a FGF23¹⁹.

Debido a que la producción de FGF23 ocurre en los osteocitos y su principal *feedback* renal es 1,25 OH-vit D, resulta intrigante saber de qué manera esta fosfatona afecta el metabolismo del osteocito y su impacto en el crecimiento óseo. La relación entre crecimiento, eje GH-IGF1 y marcadores del metabolismo mineral, FGF23- Klotho, en niños con ERC, no ha sido bien dilucidada.

El objetivo primario de este estudio fue caracterizar los marcadores del metabolismo mineral: FGF23- Klotho y del eje somatotrópico: IGF1, IGFBP3 y GHBP, en pacientes pediátricos en diálisis peritoneal (DP) crónica, y el objetivo secundario fue evaluar el cambio de talla en aquellos pacientes tratados con rhGH.

Pacientes y Método

Diseño

Estudio descriptivo prospectivo, en niños portadores de ERC en DP, de las Unidades de Nefrología Infantil de los hospitales Luis Calvo Mackenna y Roberto del Río, seguidos por un tiempo de 12 meses.

Criterios de inclusión

Recién nacido AEG > 33 semanas, Tanner estadio I, y se encuentren estables sus parámetros bioquímicos, consentimiento o asentimiento informado del estudio. Se definió paciente estable según criterios K-DOQI²⁰⁻²².

Criterios de exclusión

Tanner ≥ 2 ; uso de esteroides, malabsorción gastrointestinal; enfermedades endocrinas; síndromes genéticos; síndrome nefrótico activo; uso de hormona de crecimiento recombinante al ingreso del estudio; no consentir la participación en el estudio.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Institucional de cada hospital, el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, y el Comité de Ética de Fondecyt.

Variables evaluadas

1. *Variables demográficas*: edad, sexo, etiología de ERC, edad de inicio de DP y tiempo en DP.

2. *Variables antropométricas*: al ingreso al estudio, 6 y 12 meses, a base de puntaje Z, se registró: peso/edad (ZP/E) y talla/edad (ZT/E), índice de masa corporal (ZIMC) y velocidad de crecimiento (VC). El peso fue determinado con balanza (Seca Corporation, Hamburgo, Alemania) con 0,1 kg de precisión y 150 kg de peso máximo. La talla se midió con estadiómetro con 1 mm de precisión. Al momento del reclutamiento, todos los pacientes contaron con radiografía de carpo para estimar edad ósea (EO).

Los pacientes fueron evaluados al inicio y durante el seguimiento por un nutriólogo infantil, para asegurar la ingesta calórica y proteica de acuerdo a las guías K-DOQI 2008 de nutrición²².

En el seguimiento del grupo de estudio, al mes 6 y 12 se diferenciaron dos grupos: con tratamiento con rhGH (rGH +) y sin tratamiento con rhGH (rGH-).

Para analizar el cambio de Z T/E durante los 12 meses de seguimiento en rGH + y rGH-, se estimó el delta ZT/E (ZT/E mes 12-ZT/E mes uno) tanto para edad cronológica como corregido por edad ósea. La VC (cm/año), se expresó como variable categórica, según el percentil (p) correspondiente a las curvas de VC publicadas en el año 1985 por Tanner et al.²³. Se definió como categoría 1: VC >p10; categoría 2: VC <p10 (talla baja).

3. *Variables bioquímicas*: se obtuvieron mensualmente en sangre: creatinemia (mg/dl) (espectrometría de masas por dilución isotópica, IDMS, VITROSÓ 4600 Chemistry System), nitrógeno ureico (mg/dl), gases venosos, electrolitos plasmáticos, albúmina, calcemia, fosfemia, hemoglobina, hematocrito, ferritina, y PTH intacta (ensayo inmunoradiométrico, CMIA, Immunotopics, San Clemente, CA).

4. *Variables del metabolismo mineral*: al inicio del protocolo, se determinó niveles de 25(OH) vit D3 y 1,25 (OH) vit D3 (RIA), FGF23 (pg/ml, ELISA two sites, Immunotopics, San Clemente, CA) y Klotho (pg/ml, ELISA, Cusabio, China). Los niveles de FGF23 y Klotho se determinaron además, al mes 6 y 12 del seguimiento.

5. *Variables eje somatotrópico*: se determinó en plasma: GHBP (ELISA kit CSB-E09149 h, Gentaur, rango de detección: 10 a 200 ng/mL), IGF-1 (ng/mL, RIA) y IGFBP-3 (mg/mL, IRMA).

6. *Variables dialíticas*: todos los niños fueron tratados con diálisis cíclica automatizada mediante Baxter Home Choice PD System, con un volumen de intercambio de 1.100 ml/m² y concentraciones de dextrosa de Dianeal® 1,5-4,25%, según requerimientos específicos de cada paciente. Se consideró un Kt/V total de urea mínimo de 2,1.

Análisis estadístico

Las variables de distribución normal se expresan en promedios y desviaciones estándar. Aquellas con distribución no normal, en medianas y rangos. Las diferencias entre grupos de distribución normal fueron evaluadas por *t* test, y las no normales con Wilcoxon sign-rank test. Se utilizó coeficiente de correlación de Pearson para determinar asociación entre variables.

Un *p* < 0,05, se consideró significativo. Los datos fueron analizados con el programa SPSS (SPSS Inc, Chicago, EE. UU.).

Resultados

Se enrolaron 15 pacientes (7 varones), edad 6,9 ± 3,0 años. La edad de inicio de DP fue 6,4 ± 3,7 años, tiempo en DP: 14,3 ± 12,3 meses. Las etiologías de la ERC fueron: displasia renal en 6, uropatía obstructiva en 2, nefropatías hereditarias en uno, síndrome hemolítico urémico en 3, vasculitis en uno y desconocida en 2 pacientes.

La edad ósea en los niños en DP fue retrasada con respecto a la edad cronológica (5,6 ± 2,9 versus 6,9 ± 3,0 años). Al mes de ingreso al estudio, las variables bioquímicas y del metabolismo mineral se muestran en la tabla 1. Durante los 12 meses de seguimiento no hubo diferencias significativas en las variables.

Los parámetros bioquímicos del eje somatotrópico al mes uno, se expresaron en puntaje Z para la edad cronológica y ajustada a la EO. Z IGF-1: 0,72 ± 3,53 y Z IGF-1 EO 2,72 ± 4,88, y Z IGFBP-3 1,35 ± 1,63 y Z IGFBP-3 EO 2,32 ± 2,15, respectivamente²⁴. Al cuantificar GHBP se obtuvo un valor promedio de 30,8 ± 35,8 ng/ml.

Los datos antropométricos al inicio y al final del seguimiento se muestran en la tabla 2. Al ingreso destaca un puntaje Z P/E de -1,41 ± 1,11, Z T/E -1,69 ± 1,03, y Z IMC de -0,36 ± 1,14. Al ajustar el puntaje Z T/E por edad ósea, el valor fue de -0,12 ± 1,81. En la tabla 2, además se muestran las características antropométricas diferenciando el grupo de pacientes según el uso de rGH. Se observa un aumento del número de niños que reciben esta terapia a lo largo del periodo de estudio, siendo 7/14 al mes 6 y 8/12 pacientes al mes 12. El puntaje Z T/E en el grupo rGH+ no muestra diferencias

Tabla 1. Parámetros bioquímicos y del metabolismo mineral de 15 pacientes con ERC en PD, en mes 1 y 12 de seguimiento

Parámetro	Mes 1 (promedio y DE)	Mes 12 (promedio y DE)
Calcemia (mg/dl)	9,8 ± 1,1	9,86 ± 1,04
Fosfemia (mg/dl)	5,4 ± 1,1	5,52 ± 1,06
PTH (pg/ml)	309,4 ± 271	392,4 ± 218,6
25 OH vit D (pg/ml)	32,1 ± 7,1	-
1,25 OH vit D (pg/ml)	22,8 ± 25,9	-
FGF23 (pg/ml)	131,7 ± 279,4	143,5 ± 324
Klotho (pg/ml)	125,9 ± 24,2	128,4 ± 36,3

PTH: hormona paratiroidea; FGF23: Factor de Crecimiento Fibroblástico 23.

Tabla 2. Parámetros antropométricos de los pacientes durante 1 año de seguimiento

	Mes 1	Mes 6	Mes 12
n pacientes (hombres)	15 (7)	14 (7)	12 (6)
Z P/E	-1,41 ± 1,11	-1,43 ± 1,36	-1,25 ± 0,83
Z T/E	-1,69 ± 1,03	-1,65 ± 0,96	-1,32 ± 0,79
(n) rGH+	(0)	(7) -1,7 ± 1,17	(8) -1,41 ± 0,84
(n) rGH-	(15)	(7) -1,59 ± 0,79	(4) -1,14 ± 0,76
Z T/E EO	-0,12 ± 1,81	-0,22 ± 1,54	0,1 ± 1,83
(n) rGH+	(0)	(7) 0,28 ± 1,39	(8) 0,05 ± 1,51
(n) rGH-	(15)	(7) -0,71 ± 1,63	(4) 0,2 ± 2,64
Z IMC	-0,36 ± 1,14	-0,53 ± 1,11	-0,41 ± 1,01

P/E: peso/edad; GH: hormona de crecimiento; EO: edad ósea; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 3. Características de los niños en diálisis peritoneal con y sin tratamiento con rGH, durante el seguimiento

	Mes 1	Mes 6	Mes 12
rGH+			
n (hombres)		7 (3)	8 (4)
Edad, años		7,3 ± 2,9	7,2 ± 2,1
PTH, pg/ml		178,5 ± 61,6	320,1 ± 204,3
FGF23, pg/ml		141,13 ± 248,6	10,68 ± 7,71
Klotho, pg/ml		138 ± 38,01	128,8 ± 32,24
Z IGF1	-0,16 ± 2,18		
Z IGF1 EO	1,84 ± 2,06		
Z IGFBP3	1,7 ± 1,67		
Z IGFBP3 EO	2,48 ± 1,71		
GHPB ng/ml	29,8 ± 32,9		
rGH-			
n (hombres)		7 (4)	4 (2)
Edad, años		6,8 ± 3,1	6,3 ± 3,2
PTH, pg/ml		483,3 ± 223,6 ^a	363,9 ± 206,9
FGF23, pg/ml		130,07 ± 154,33	320,48 ± 482,29
Klotho, pg/ml		152,95 ± 15,72	127,7 ± 48,81
Z IGF1	1,34 ± 4,36		
Z IGF1 EO	3,61 ± 6,61		
Z IGFBP3	1,33 ± 1,06		
Z IGFBP3 EO	2,16 ± 2,72		
GHPB ng/ml	30,4 ± 46,9		

rGH: hormona de crecimiento; PTH: hormona paratiroidea; FGF23: Factor de Crecimiento Fibroblástico 23; IGF1: factor de crecimiento insulino-símil 1; EO: edad ósea; IGFBP3: Proteína fijadora 3 del factor de crecimiento insulino-símil; mGHBP: proteína fijadora de hormona de crecimiento. ^adiferencia significativa p 0,035.

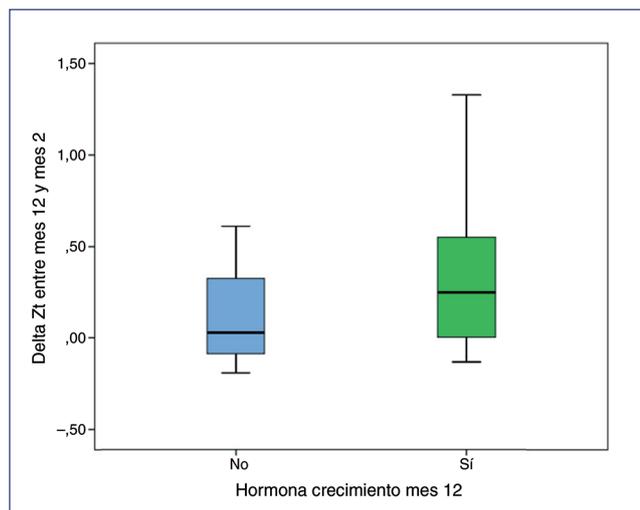


Figura 1. Delta z T/E para edad cronológica entre mes 12 y mes 1 de seguimiento en niños en DP (p = 0,407).

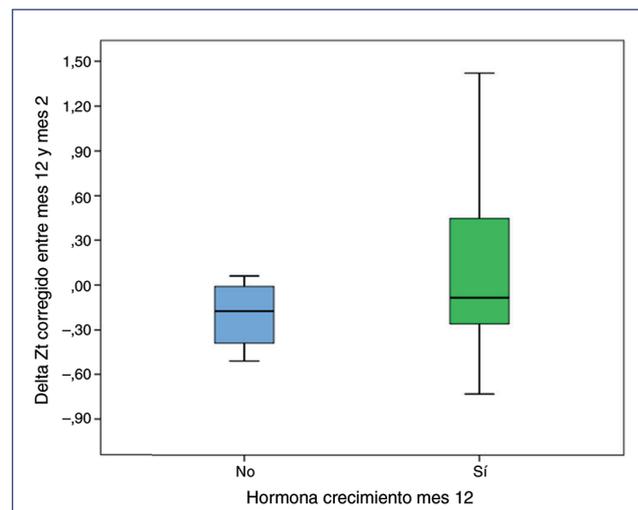


Figura 2. Delta z T/E para edad corregida por EO entre mes 12 y mes 1 de seguimiento en niños en DP (p = 0,404).

significativas en el periodo de seguimiento ($-1,7 \pm 1,17$ vs. $-1,41 \pm 0,84$; p = ns). Ajustado el puntaje Z T/E EO tampoco hubo diferencias significativas. En los pacientes rGH+ y rGH-, ambos grupos presentan marcadores del metabolismo mineral y del eje somatotrópico similares, excepto PTH al mes 6 que resultó ser significativamente mayor en niños rGH- (p = 0,035) (tabla 3).

El delta Z T/E (Z T/E mes 12–Z T/E mes uno) tanto para edad cronológica como corregido por edad ósea, sin diferencias significativas para el periodo analizado, entre los grupos rGH+ y rGH- (figuras 1 y 2). Al sexto mes de seguimiento, la VC de los 7 pacientes rGH+ fue: 5 en la categoría 2 de VC (talla baja) y 2 en la categoría 1; al igual que ajustado por VC EO. En el mes

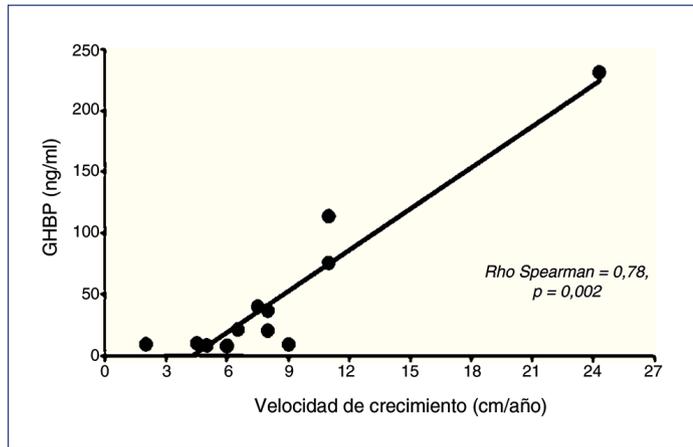


Figura 3. Correlación GHBP y velocidad de crecimiento en pacientes en DP.

12, en los 8 pacientes rGH+: solo 2 estuvieron en la categoría 2 y ajustado VC EO: 3 crecieron bajo el p10.

En el análisis bivariado, se observó una correlación positiva entre IMC del mes 12 y delta Z T/E ($p = 0,015$, coef. correlación Pearson: 0,68) y entre los niveles de Klotho y el delta Z T/E EO ($p = 0,045$, coef. correlación Pearson: 0,725). GHBP mostró una correlación negativa con la edad cronológica, edad ósea, peso, talla e IMC, y positiva con VC ($p = 0,002$, coef. correlación = 0,78) (figura 3).

La pérdida de pacientes durante el estudio se debió al mes 6: trasplante renal de donante vivo en un paciente; y al mes 12: 2 niños, por trasplante renal de donante fallecido y otro por transferencia a hemodiálisis.

Discusión

El retraso de crecimiento sigue siendo un problema importante en los niños con ERC. A pesar de los avances en el manejo médico y las terapias de reemplazo renal, 30-60% de los niños tiene talla baja en la adultez²⁵.

En este estudio, el grupo de niños en PD estables (según guías K-DOQI), mostró un déficit de talla importante por lo que resulta fundamental conocer los mecanismos fisiopatológicos que conducen a este trastorno.

El hiperparatiroidismo secundario de la ERC interfiere con el crecimiento longitudinal, llevando a la destrucción del cartílago de crecimiento. Sin embargo, discretas elevaciones de la PTH se consideran necesarias para estimular la expresión del receptor de vitamina D en el cartílago de crecimiento y la síntesis local de IGF-1²⁶. El descubrimiento de las proteínas FGF23 y su cofactor Klotho, representa un importante avance en esta patología. El FGF23, disminuye la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal, me-

dante la reducción de la expresión del cotransportador sodio-fosfato 2a (NaPi-2a) en la membrana apical, generando fosfaturia, y la supresión del gen Cyp27b1 que codifica para la enzima 1 α -hidroxilasa renal, responsable de la segunda hidroxilación y activación de la 25(OH) vit D3. Igualmente, aumenta la expresión del gen Cyp24 que codifica para 24-hidroxilasa, enzima que inactiva la vitamina D^{27,28}. En un trabajo previo del equipo investigador y en los pacientes de este estudio, se encontró que los valores de FGF23 en niños con ERC en PD, son significativamente mayores al valor promedio observado en el grupo control de niños sanos. El análisis del cofactor Klotho mostró cifras inferiores al grupo control, sin encontrarse asociación con FGF23 ni con las otras variables bioquímicas estudiadas²⁸. Sugiura et al., midieron la expresión del Klotho soluble mediante un kit ELISA en pacientes portadores de ERC y en controles, confirmando que esta proteína se encuentra disminuida en los pacientes urémicos²⁹.

Wesseling-Perry et al., han comunicado una experiencia en 52 pacientes con ERC grados 2-4, entre 2 y 21 años. Los niveles en plasma de FGF23, se relacionaron con defectos en la mineralización ósea, sugiriendo que esta hormona podría asociarse a retraso de talla en niños con ERC³⁰. En el presente reporte, el análisis bivariado no confirmó dichos resultados y solo evidenció correlación significativa entre los niveles de Klotho y el delta Z T/E EO, lo cual habría que corroborar en otros estudios y cuya asociación potencial merece mayor análisis.

El sistema IGF, actúa mediante 2 tipos de ligandos: receptores de membrana de superficie celular y 6 proteínas ligantes solubles, IGF-BPs. Este sistema es esencial para el crecimiento embrionario y posnatal y, juega un rol importante en la función del sistema inmune, linfopoyesis, miogénesis y crecimiento óseo. La unión de IGF a su receptor, IGF-1R, activa dominios intrínsecos con actividad tirosinquinasa, iniciando una cascada de señales intracelulares que regulan diversas respuestas biológicas⁸.

Los osteocitos corresponden al subtipo celular más numeroso a nivel óseo (90-95% de las células del hueso). Su forma estrellada y sus proyecciones dendríticas permiten una estrecha comunicación intercelular y con la matriz pericelular, permitiendo que los estímulos mecánicos generen señales bioquímicas y electromecánicas. Estas células responden a estímulos hormonales como: PTH, 1,25(OH) vit D3, calcitonina, glucocorticoides, estrógenos y testosterona, así como también, poseen propiedades endocrinas propias, sintetizando entre otras: esclerostina, fosfoglicoproteínas de matriz extracelular (PHEX, DMP1, MEPE), FGF-23, etc.¹⁴.

IGF-1 es sintetizado en el hígado y localmente en el

cartilago de crecimiento. Circula a nivel sanguíneo junto con IGFBP y ALS. En ERC, se ha reportado que las IGFBP son 1,5 veces mayores vs. la IGF1, reduciendo la IGF-1 libre, biológicamente activa². Recientemente se ha descrito que existe además, producción ósea local de IGF-1 por los osteocitos, osteoblastos y condrocitos. Así, la producción de local de IGF-1, participa en la regulación del recambio, modelación y remodelación ósea. Estudios con ratones transgénicos knockout condicionales para *Igf1* en osteocitos, presentan falla en el crecimiento longitudinal y óseo periosteal posnatal, mientras que la reducción de IGF-1 hepática de más de un 75% no tiene un impacto significativo en el crecimiento³¹. Lo anterior puede explicar en parte los resultados de este estudio, ya que aunque los niños en DP presentan niveles adecuados de IGF-1, tienen un importante retraso de talla.

Los trastornos en el eje somatotrópico en niños con ERC, se presentan a distintos niveles de la vía de señales. Los niveles de GH, varían considerablemente en las distintas etapas del desarrollo. En la etapa prepuberal, la secreción es normal o aumentada, por disminución del feedback negativo de IGF-1, pero en la pubertad disminuye por inhibición mediada por hormonas sexuales. La GHBP y el receptor de GH están disminuidos y a nivel posreceptor, existen defectos en las señales JAK2/STAT^{32,33}.

Estudios en niños con ERC han demostrado niveles basales normales o aumentados de GH, por lo tanto, una resistencia a la hormona de crecimiento². Algunos de los mecanismos que explican este fenómeno incluyen: disminución de la expresión del gen del receptor de GH^{34,35}, disminución de la expresión del gen de IGF-1³⁵, aumento de unión de IGF-1 a proteínas transportadoras³⁶ y alteraciones posreceptor de IGF-1³⁷. Nuestros parámetros bioquímicos del eje somatotrópico al mes uno, revelan que IGF-1 se encuentra en rango normal-alto, aunque con una gran desviación. En cuanto a IGFBP-3, esta se encuentra aumentada como describen otros autores.

Con respecto a GHBP, esta proteína se produce por el clivaje proteolítico del receptor de GH, liberándose el dominio extracelular a la circulación. Es así como, algunos autores consideran a GHBP como un marcador de la abundancia del receptor de GH en tejidos³⁸. Sin embargo, existe gran controversia en la interpretación de los valores encontrados^{6,39,40}. En nuestro estudio, se observó gran variación de los niveles de GHBP, similar a lo publicado por Toenshoff, asumiendo una distribución no normal. Además, los valores de GHBP se correlacionaron con el IMC (expresado en DS) y resultó ser el mejor predictor de la VC, en la cohorte de pacientes estudiada⁴¹.

En nuestros pacientes, observamos correlación significativa entre los niveles de GHBP y la VC, pero no

con los otros parámetros de crecimiento ni del IMC. Sin embargo, los pacientes de los trabajos comentados, se encontraban en fase prediálisis y el método de medición de GHBP fue basado en un ensayo con un ligando immune-funcional vs. el ensayo enzimático utilizado en nuestro estudio⁴¹.

Nuestro grupo investigador, publicó un estudio in vitro del eje intracelular de la GH en niños con ERC. Los resultados evidenciaron una disminución significativa de la fosforilación de JAK-2 y disminución de la traslocación de STAT-5b al núcleo, lo que genera una disminución en la expresión de proteínas blanco como la IGFBP3⁴². Estas alteraciones son concordantes con lo encontrado por Schaefer et al. en modelos experimentales en ratas urémicas, encontrando disminución de la fosforilación de JAK-2 y STAT-5; disminución de la translocación de las proteínas STAT fosforiladas al núcleo y aumento de proteínas inhibitoras SOCS, con respecto a ratas sanas⁴³.

El tratamiento con rhGH ha demostrado mejorar significativamente la talla en estos pacientes, con un incremento de 0,73 DS en los menores de 5 años y de 0,26 DS en los mayores de 6 años, al año de tratamiento^{4,7}; sin embargo, el tratamiento rhGH no logra revertir totalmente el déficit de crecimiento, alcanzando una talla final menor que la talla esperada por genética. Lo anterior fue corroborado en nuestro estudio, ya que aquellos niños tratados con rhGH no presentaron un aumento significativo del puntaje Z T/E. Lo anterior podría estar influido por la duración de la terapia (menor a un año) y el potencial genético de los padres, factor que no se consideró en el análisis de nuestros resultados.

Todo lo anterior hace evidente que el problema del retraso del crecimiento en los niños con ERC es aún más complejo que lo conocido hasta ahora y el entendimiento de los mecanismos que determinan el crecimiento en este grupo permitirá que nuevas terapias en estudio como: IGF-1 recombinante, IGFBP3 recombinante y bloqueadores de IGFBP, puedan mejorar la resistencia a GH y así generar un impacto favorable en el manejo de este grupo de pacientes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Estudio financiado por el Proyecto Fondecyt 1110226.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Sanchez C. Growth-plate cartilage in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:643-9.
- Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:41-8.
- Rees L, Mak R. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:615-23.
- Salas P, Pinto V, Rodriguez J, Zambrano M, Mericq V. Growth retardation in children with kidney disease. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:970946. Epub 2013 Sep 25.
- Haffner D, Fischer D. Growth hormone treatment of infants with chronic kidney disease: requirement, efficacy, and safety. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:1097-100.
- Tönshoff B, Kiepe D, Ciarmatori S. Growth hormone/insulinlike growth factor system in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:279-89.
- Mahan J. Applying the growth failure in CKD Consensus Conference: Evaluation and treatment algorithm in children with chronic kidney disease. *Growth Hormone & IGF Research.* 2006;16:568-78.
- Denley A, Cosgrove L, Booker G, Wallace J, Forbes B. Molecular interactions of the IGF system. *Cytokine & Growth factor Rev.* 2005;16:421-39.
- Mahan J, Warady B. Consensus Committee Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:917-30.
- Muthukrishnan J, Jha R, Kumar J, Modi D. Growth hormone therapy in chronic kidney disease. *Indian J Nephrol.* 2007;17:182-4.
- Moe S, Dru T, Cunningham G, et al. Definition evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69:1445-53.
- Nabeshima Y. The discovery of a-Klotho and FGF23 unveiled new insight into calcium and phosphate homeostasis. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65:3218-30.
- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y. FGF23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:429-35.
- Cheng F, Hulley P. The osteocyte-A novel endocrine regulator of body phosphate homeostasis. *Maturitas.* 2010;67:327-38.
- Quarles D. Endocrine functions of the bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest.* 2008;118:3820-8.
- Ben-Dov I, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.* 2007;117:4003-8.
- Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature.* 2006;444:770-4.
- Cano F, Rojo A, Ceballos M. Enfermedad renal crónica en pediatría y nuevos marcadores moleculares. *Rev Chil Pediatr.* 2012;83:117-27.
- Isakova T, Wahl P, Vargas G, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79:1370-8.
- NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. *Am J Kidney Dis.* 2001;37 Suppl 1:S182-238.
- KDOQI Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42 4 Suppl 3:S1-201.
- KDOQI Clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008 Update. *Am J Kidney Dis.* 2009;53 3 Suppl 2:S1-124.
- Tanner J, Davies P. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr.* 1985;107:317-29.
- Soldin S, Wong E, Brugnara C, Soldin O. Pediatric reference intervals. 7th ed AACCPress; 2011.
- Mehls O, Lindberg A, Nissel R, Haffner D, Hokken-Koelega Ranke M. Predicting the response to growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol and Metabolism.* 2010;95:686-92.
- Klaus G, Jux C, Fernandez P, Rodriguez J, Himmele R, Mehls O. Suppression of growth plate chondrocyte proliferation by corticosteroids. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:612-5.
- Kuro-o M. Overview of the FGF23-Klotho axis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:583-90.
- Ceballos M, Rojo A, Azócar M, et al. Metabolismo mineral en niños en diálisis peritoneal crónica. *Rev Chil Pediatr.* 2014;85:31-9.
- Sugiura H, Tsuchiya K, Nitta K. Circulating levels of soluble a-Klotho in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2011;15:795-6.
- Wesseling-Perry K, Pereira R, Wang H. Relationship between plasma fibroblast growth factor 23 concentration and bone mineralization in children with renal failure in peritoneal dialysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:511-7.
- Sheng M, Lau W, Baylink D. Role of osteocyte-derived insulinlike growth factor 1 in developmental growth, modeling, remodeling, and regeneration of the bone. *J Bone Metab.* 2014;21:41-54.
- Rabkin R, Sun D, Chen Y, Tan J, Schaefer F. Growth hormone resistance in uremia, a role for impaired JAK/STAT signaling. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:313-8.
- Alexander S. Peritoneal dialysis. En: Holliday M, Barrat M, Avner E, editores. *Textbook of pediatric nephrology.* 2nd ed: Baltimore, Williams & Wilkins; 1994. p. 1654-9.
- Tönshoff B, Edén S, Weiser E, et al. Reduced hepatic growth hormone (GH) receptor gene expression and increase in plasma GH binding protein in experimental uremia. *Kidney Int.* 1994;45:1085-92.
- Tönshoff B, Powell DR, Zhao D, et al. Decreased hepatic insulin like growth factor (IGF)- I and increased IGF binding protein-1 and -2 gene expression in experimental uremia. *Endocrinology.* 1997;138:938-46.
- Tönshoff B, Blum WF, Wingen AM, Mehls O. Serum insulin like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins 1,2 and 3 in children with chronic renal failure: relationship to height and glomerular filtration rate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995;80:2684-91.
- Ding H, Gao XL, Hirschberg R, Vadgama JV, Kopple JD. Impaired actions of insulin-like growth factor 1 on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of rats with chronic renal failure. Evidence for a postreceptor defect. *J. Clin. Invest.* 1996;97:1064-75.
- Leung D, Spencer S, Cachianes G,

- Hammonds R, Collins C, Hentzel W. Growth hormone receptor and serum binding protein: Purification, cloning and expression. *Nature*. 1987;330:537-43.
39. Herrington J, Carter-Su C. Signaling pathways activated by the growth hormone receptor. *Trends Endocrinol Metab*. 2001;12:252-7.
40. Flores-Morales A, Greenhalgh C, Norstedt G, Rico-Bautista E. Negative regulation of growth hormone receptor signalling. *Mol Endocrinol*. 2006;20:241-53.
41. Tonshoff B, Cronin M, Reichert M, et al. The European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood, and Members of the German Study Group for Growth hormone Treatment in Chronic Renal Failure. Reduced concentration of serum growth hormone (GH)-binding protein in children with chronic renal failure: correlation with GH insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1007-13.
42. Ugarte F, Irrazabal C, Oh J, et al. Impaired phosphorylation of JAK2-STAT5b signaling in fibroblasts from uremic children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31:965-74.
43. Schaefer F, Chen Y, Tsao T, Nouri P, Rabkin R. Impaired JAK-STAT signal transduction contributes to growth hormone resistance in chronic uremia. *J Clin Invest*. 2001;108:467-75.