

Enfermedad renal crónica en pediatría y nuevos marcadores moleculares

FRANCISCO CANO SCH.¹, ANGÉLICA ROJO L.², MARÍA LUISA CEBALLOS O.²

1. Nefrólogo, Unidad de Nefrología Hospital Luis Calvo Mackenna, Departamento Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
2. Pediatra, Becada Programa de Especialista en Nefrología Pediátrica, Departamento Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Unidad de Nefrología Hospital Luis Calvo Mackenna.

ABSTRACT

Chronic renal failure and new molecular markers in pediatrics

Chronic Renal Failure (CRF) is associated in the mid and long-term to severe complications. New therapies have been introduced in the last decades, however some disturbances as growth failure, mineral metabolism, and anemia, among others, still remain unresolved, and long-term cardiovascular morbimortality remains unacceptable high. In recent years, new molecular markers have been introduced as promising tools in the prevention and management of uremic disturbances. Fibroblast Growth Factor23 (FGF23), Klotho, Heparin and growth hormone (GH) intracellular signaling are discussed in this article. FGF23, acting through Klotho protein, increases the rate of urinary excretion of phosphate and inhibits renal production of 1,25-dihydroxy-vitamin D, as an important regulator of mineral metabolism. Heparin inhibits intestinal iron absorption and iron release from macrophages and hepatocytes; its production is increased by inflammation and high heparin plasma levels limit iron availability for erythropoiesis, playing a major role in the anemia and rhEPO resistance in these patients. In the field of growth, phosphorylation of JAK2 and the downstream GH signaling molecules STAT5, STAT3 and STAT 1 are impaired, leading to decreased IGF-1 DNA gene transduction. Suppressed GH signaling cause up-regulation of SOCS2 and SOCS3 expression and increased tyrosine phosphatase activity contributing to enhance dephosphorylation and deactivation of the signaling proteins. The knowledge of the role of these factors in normal physiology will be a central key in the management of uremic patients in the future. (**Key words:** Chronic renal failure, anemia, heparin, FGF23, Klotho, growth hormone).

Rev Chil Pediatr 2012; 83 (2): 117-127

RESUMEN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) en niños se asocia a severas complicaciones a corto, mediano y largo plazo. En las últimas décadas, nuevas terapias médicas y dialíticas han permitido un mejor manejo y pronóstico de estos pacientes, sin embargo, aún no se logra prevenir efectivamente el retraso del crecimiento, la anemia, las alteraciones del metabolismo mineral, y otros, manteniéndose inaceptables tasas de morbimortalidad

Trabajo recibido el 2 de marzo de 2012, aceptado para publicación el 27 de marzo de 2012.

Proyecto Fondecyt 1110226

Correspondencia a:
Francisco Cano Sch.
E-mail: fcano@med.uchile.cl

cardiovascular en esta población. En este artículo se discute la aparición de nuevos marcadores moleculares del metabolismo mineral como el Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF23), el cual a través del cofactor Klotho, ejerce un efecto fosfatúrico e inhibitorio de la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, demostrando ser un importante regulador del metabolismo mineral. En el campo de la anemia se ha descrito el rol de la hepcidina, una proteína hepática de fase aguda que inhibe la absorción intestinal y la liberación de hierro desde los depósitos en el sistema reticuloendotelial; su aumento en estados inflamatorios y en ERC ha mostrado jugar un importante papel en la resistencia a la eritropoietina que presentan estos pacientes. Por otra parte, existen importantes avances en el conocimiento de las señales moleculares de transducción para la hormona de crecimiento: la Janus kinasa 2 (JAK2) estimula la fosforilación de las proteínas de señal STATs 1,3 y 5, activando genes nucleares regulados por GH en un feedback con señales supresores de citoquinas (SOCS). Estos y otros avances en el campo de la biología molecular han contribuido a una mejor comprensión de los trastornos fisiopatológicos subyacentes, y permiten anticipar una mejor prevención y un manejo más racional de la población portadora de ERC.

(Palabras clave: Enfermedad renal crónica, insuficiencia renal, anemia, hepcidina, FGF23, Klotho, hormona del crecimiento).

Rev Chil Pediatr 2012; 83 (2): 117-127

Introducción

El tratamiento de los pacientes pediátricos portadores de enfermedad renal crónica (ERC) ha cambiado radicalmente en las últimas 2 décadas. El niño con retraso de talla, anémico, hipertenso y con malformaciones osteoesqueléticas es un recuerdo del pasado¹⁻³. La introducción de terapias derivadas de la medicina génica permite hoy en día que en la mayoría de los casos el paciente urémico en diálisis no sea diferente de sus pares, y que el período de su vida en que se someten a diálisis peritoneal o hemodiálisis, en espera de un trasplante renal, sea compatible con una vida normal. La introducción de sistemas automatizados de diálisis peritoneal como la *Home Choice*® (Baxter Healthcare Co), la eritropoyetina humana recombinante (EPO) de vida media corta, mediana y prolongada, la $1,25(\text{OH})_2$ VitD o calcitriol, medicamentos fijadores de fósforo intestinal, calcimiméticos y finalmente la hormona de crecimiento (GH), son la base de un tratamiento médico altamente favorable durante el período en diálisis⁴⁻⁸.

El Estudio Colaborativo Norteamericano en Diálisis y Trasplante Renal (*North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies*, NAPRTCS) 2011⁹, incluyó 7 039 pacientes evaluados desde 1992 al 2010. Las principales etiologías fueron la glomerulo esclerosis focal y segmentaria (14,4%), displasia/hipoplasia (14,2%), uropatía obstructiva

(12,6%), nefropatía del reflujo (3,5%), nefritis lúpica (3,2%) y Síndrome Hemolítico Urémico (3,1%). En este estudio, cerca del 90% de los pacientes recibieron EPO regularmente, el promedio Z talla/edad fue de -1,76/-1,77 en PD y -1,55/-1,7 en HD, a los 12 y 24 meses de seguimiento, respectivamente. Aproximadamente el 10% de los pacientes comunicaron el uso de GH, con una ganancia de Z talla/edad de +0,26 en los mayores de 6 años al compararlos con los no tratados y en los menores de 5 años la ganancia de puntaje Z fue de +0,73 en los tratados con GH vs +0,56 en los no tratados. En Chile, en 2009 de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría comunicó una prevalencia de ERC de 90/millón en menores de 15 años y una incidencia de 10,6/millón en menores de 15 años. De un total de 650 niños en ERC comunicados, 111 se encontraban en diálisis (80% en modalidad PD). En relación al trastorno del metabolismo mineral casi el 60% presentaba una paratohormona por sobre las recomendaciones DOQI (Dialysis Outcome Quality Initiative) (10) y el 50% de los pacientes presentó un Z talla/edad bajo -2DS.

Los esfuerzos actuales se encaminan a definir cuál es la fisiopatología de las complicaciones asociadas a la uremia, de forma de intervenir en ellas desde los inicios de la enfermedad. Las alteraciones del metabolismo mineral óseo, la anemia y la resistencia a la acción de la hormona del crecimiento son algunos de los aspectos más destacados, por el impacto clíni-

co que representan, y son las áreas donde se ha concentrado la investigación a nivel molecular.

Grados de enfermedad renal crónica

Las Guías DOQI (Dialysis Outcome Quality Initiative, <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines.cfm>) clasifican a la ERC en 5 grados, división arbitraria que tiene la ventaja de presentar en forma secuencial la aparición de aquellos trastornos comunes a la progresión de la ERC, y que permite el manejo oportuno y a veces preventivo. Estos grados son:

Grado 1, filtración glomerular (FG) > 90 ml/min: daño renal con filtración glomerular compensada en etapa de hiperfiltración.

Grado 2, FG 90 - 60 ml/min: En este grado de falla renal destaca la aparición precoz y subclínica de alteración del metabolismo fosfocálcico. La homeostasis normal del calcio y fósforo depende de la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D, las cuales ejercen su acción sobre el intestino, el hueso y el riñón. Los cambios bioquímicos compensados que se producen en esta etapa son: elevación de los niveles de fósforo intracelular, secundario a la pérdida de filtración glomerular y a una disminución en la hidroxilación renal de vitamina D por pérdida de la masa renal efectiva, resultando una hipocalcemia, y un hiperparatiroidismo secundario. Todos estos cambios no son detectables mediante las mediciones bioquímicas habituales en el laboratorio.

Grado 3, FG 60-30 ml/min. De modo habitual, en esta etapa, se observa una elevación inicial de los niveles de PTH plasmática, los fenómenos anteriores van en aumento, disminuye la absorción intestinal de calcio, y la excreción renal de fosfatos se ve comprometida, afectando tanto los niveles de fosfato intracelular, como también se pueden observar los primeros signos de hiperfosfemia.

Grado 4, FG 30-15 ml/min. En este grado, de no mediar intervención médica, se expresa todo el abanico de alteraciones bioquímicas y clínicas característicos de la ERC. Se altera en forma irreversible el metabolismo mineral óseo, se profundiza la anemia del grado anterior, existe una resistencia periférica a la

acción de diferentes hormonas entre las que destaca la hormona del crecimiento, al final de esta etapa existen trastornos ácido base (acidosis metabólica) e hidroelectrolíticos, y se expresan manifestaciones clínicas de compromiso cardiovascular como hipertensión arterial, y del metabolismo mineral como osteodistrofia renal.

Grado 5, FG < 15 ml/min. En este nivel de filtración glomerular el desbalance requiere terapia de sustitución renal.

Metabolismo mineral óseo

El trastorno del metabolismo mineral óseo se presenta en 3 aspectos principales. El desbalance del eje calcio-fósforo-vitaminaD-Paratohormona, el trastorno de la mineralización ósea y la calcificación vascular¹¹.

La retención de fosfato producto de la caída de la filtración glomerular y la disminución de la producción de vitamina D activa (1,25(OH)₂D₃) por el riñón, son los factores iniciales de este desbalance. Estos 2 factores en forma independiente, y además como generadores de una tercera condición, la hipocalcemia, estimulan un hiperparatiroidismo secundario, el cual acompañará por toda su evolución al niño portador de ERC. La 1,25(OH)₂D₃ ejerce un efecto directo sobre la glándula paratiroides al disminuir el RNA mensajero para la prepro-PTH, al potenciar el efecto inhibitorio del calcio ionizado sobre ella y al suprimir directamente su actividad; una deficiencia de 1,25(OH)₂D₃ puede llevar a un hiperparatiroidismo secundario sin la necesidad de hipocalcemia. Por otra parte, Slatopolsky demostró que la hiperfosfatemia *per se* estimula la síntesis de PTH, a través de un efecto post-transcripcional en la expresión del gen de la PTH¹².

En la fisiopatología del metabolismo calcio-fósforo en la ERC, la vitamina D y la PTH han jugado tradicionalmente un rol central. Existen importantes revisiones actualizadas que analizan el rol del déficit de 25(OH)VitD en la génesis de las alteraciones del metabolismo mineral óseo en estos pacientes, a las cuales remitimos a nuestros lectores¹³⁻¹⁵. En los últimos años se han descrito otras 2 proteí-

nas que participan en la regulación del fosfato plasmático: FGF23 y Klotho.

El Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (*Fibroblast Growth Factor 23*, FGF23), es una proteína de la familia de las fosfatóninas, de 250 aminoácidos, sintetizada fundamentalmente por los osteocitos en el hueso; su efecto se ejerce a nivel tubular renal, disminuyendo la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal mediante la reducción de los niveles del co-transportador sodio-fosfato tipo 2a (NaPi-2a) en la membrana apical, generando fosfatúria. Por otra parte, el FGF23 suprime la expresión del gen *Cyp27b1* que codifica para la enzima 1α -hidroxilasa renal, responsable de la segunda hidroxilación y activación de la 25 Vit D,

reduciendo la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, y aumenta la expresión del gen *Cyp24* que codifica para la enzima 24-hidroxilasa, enzima que inactiva la vitamina D. Es así, un factor promotor de fosfatúria-hipofosfemia, e inhibidor de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ¹⁶⁻¹⁸ (figura 1).

El FGF23 fue identificado originalmente en el año 1997 por Kuro-o y cols¹⁹, y posteriormente White K. y cols²⁰, lo identificaron en pacientes portadores de Raquitismo Hipofosfatémico Autónomo Dominante, al demostrar una mutación *missence* en el gen de esta fosfatónina, mutación que le otorga una resistencia a la degradación proteica por parte de proteasa(s) hasta ahora no identificadas. Los altos niveles séricos de FGF23 que estos

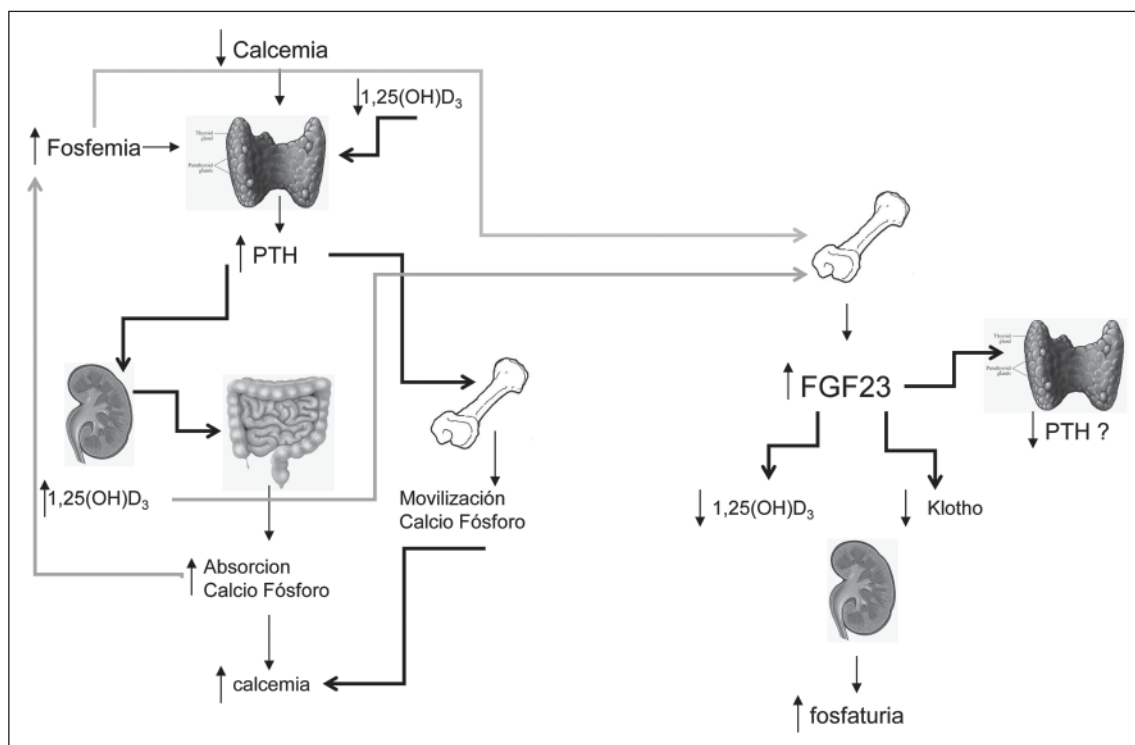


Figura 1. Eje de la Paratohormona-Vitamina D-FGF23-Klotho en Enfermedad Renal Crónica. Interacción entre FGF23, PTH, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y Klotho. La principal función del eje PTH/ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es regular la homeostasis del calcio. La hipocalcemia estimula la secreción de PTH que a su vez reduce la excreción urinaria de calcio, estimula la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vía 1α hidroxilasa renal, y aumenta la excreción fraccional de fosfato. El estímulo de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo. Por su parte, el eje FGF23 producido en los osteoblastos óseos inhibe la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y estimula la excreción renal de fosfato. El receptor renal de FGF23 es el complejo Klotho/FGFR1, localizado en el túbulo distal. El FGF23 disminuye la expresión de Klotho en riñón, disminuye la reabsorción tubular de calcio y fósforo, y probablemente frena en forma directa la secreción de PTH. La función del FGF23 parece responder a un efecto contrarregulador de la hipercalcemia e hiperfosfemia asociadas a la acción de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (modificado de Quarles D. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. J. Clin. Invest 2008; 118: 3820-8). PTH: Paratohormona; FGF23: Fibroblast Growth Factor 23.

pacientes presentan, condicionan un balance negativo de fosfato y raquitismo. Otros síndromes caracterizados por fosfaturia han sido posteriormente relacionados a un exceso de esta fosfatona, como el Raquitismo Hipofosfatémico Autosómico Recesivo y la Hipofosfatemia ligada al sexo (*X-linked*), donde se ha demostrado mutación en el gen PHEX y DMP-1 (*dentin matrix protein 1*), ambos expresados en los osteocitos del hueso donde el FGF23 se produce²¹⁻²³.

En forma inversa existen síndromes asociados a hiperfosfatemia y calcificaciones, asociados a déficit de FGF23. La Calcinosis Tumoral Familiar²³ presenta este fenotipo secundario a la mutación del gen GALNT3 que codifica una enzima requerida para la glicosilación del FGF23 y cuya deficiencia aumenta la susceptibilidad a la degradación del FGF23 sérico. En animales FGF23 *-/-* se observa una severa retención de fosfato, hiperfosfemia y calcificación sistémica.

Desde el punto de vista clínico existen recientes estudios sobre el rol del FGF23 y su relación con el metabolismo mineral óseo en enfermos renales. Wesseling-Perry y cols²⁴, ha comunicado una experiencia en 52 pacientes portadores de ERC grados 2-4, con edades entre 2 y 21 años, evaluados con biopsia ósea con marcación con tetraciclina. El análisis multivariado mostró que la filtración glomerular, la calcemia y la fosfemia fueron predictores independientes del hiperparatitoidismo. Los niveles de 25(OH)vitD y la fosfemia mostraron ser predictores de los valores de FGF23 en plasma, valores que se mostraron elevados en forma directamente proporcional a la caída de la función renal. Para los grados 2 (n: 14), 3 (n: 24) y 4/5 (n: 14) de ERC se encontraron niveles de FGF23 de 181, 197 y 344 RU/ml, respectivamente. Los niveles en plasma de FGF23 se encontraron directamente relacionados al Z talla/edad en el análisis bivariado y multivariado, sugiriendo que esta hormona es un factor asociado al retraso de talla en niños portadores de ERC.

En el estudio de histomorfometría ósea se evaluó la síntesis de hueso (*Bone Formation Rate*), que mostró un aumento directamente proporcional a la disminución de filtración

glomerular (valores de 24,7, 39,9 y 64,2 mm³/mm²/día para etapas 2, 3 y 4/5 respectivamente); la mineralización ósea, que mostró un aumento significativo de acumulación de osteoide a medida que progresaba la ERC, y el volumen óseo, que no varió en forma significativa respecto al rango normal. En este estudio se encontró que el recambio óseo se correlacionó con PTH y fósforo en el análisis bivariado, y en el análisis multivariado que la única variable asociada con este parámetro fue el FGF23 en plasma. Esta relación no se observó para la mineralización ósea ni para el volumen óseo. En otro estudio de alto impacto clínico, Gutiérrez y cols²⁵, evaluaron la relación entre FGF23 y mortalidad en 200 enfermos adultos con ERC en hemodiálisis y 200 controles, encontrando un aumento significativo de FGF23 en los enfermos vs los controles (2 260 vs 1 406 RU/ml); el análisis multivariado mostró un aumento significativo de los valores de FGF23 a menor función renal, con una relación significativa con la mortalidad de los enfermos ya fuese en forma lineal o al agruparlos por cuartiles de nivel de FGF23. Esta relación de FGF23 y mortalidad se demostró ser independiente de los valores de fosfemia, variable sistemáticamente asociada a la mortalidad en pacientes portadores de ERC.

Las fosfatonas son un grupo de hormonas de acción paracrina o autocrina y no sistémica²⁶⁻²⁸. A diferencia del resto, el FGF23 junto al FGF19 y FGF21, constituye un subgrupo con efecto endocrino. Este subgrupo de fosfatonas muestra una baja afinidad al heparán sulfato (HS), lo cual les otorga la capacidad de escape de aquellas matrices titulares ricas en esta glicoproteína, que como el resto de los proteoglicanos actúa como modulador de señales entre la célula y su entorno. Esta capacidad de actuar a distancia secundaria a la baja afinidad al HS conlleva, sin embargo, la desventaja de una baja afinidad al receptor de membrana en los sitios de unión (*target*), lo cual dificulta en teoría la activación de las señales intracelulares vía tirosinkinasa requeridas para su acción^{19,21,24}. Así, se requiere un cofactor que permita activar el receptor de FGF23, cofactor que permaneció no identificado hasta que se observó que el fenotipo de las ratas portadoras

de déficit de FGF23 era similar a aquel de los animales portadores de déficit de la proteína Klotho²⁹. Las ratas deficientes en gen Klotho se caracterizan por un fenotipo de senectud, cuya múltiple expresión incluye degeneración neuronal motora, pérdida de capacidad auditiva, déficit cognitivo, atrofia cutánea, sarcopenia, osteopenia, calcificaciones vasculares, hipogonadismo, atrofia de timo y retraso del crecimiento. Estos animales fallecen a los pocos meses de vida contrastando con los animales que sobreexpresan Klotho que muestran una sobrevivencia por sobre el promedio de los controles³⁰.

El gen Klotho codifica una proteína de membrana similar a las enzimas beta-glicosidasas, fundamentales para el metabolismo celular, y por su rol en preservar la actividad celular ha sido asociado a la longevidad, por lo cual recibió el nombre de una de las 3 diosas griegas que regían el hilo de la vida. Klotho, o Cloto, era la diosa que en su rueca hilaba el hilo que sus hermanas Lakheis y Atropos median y cortaban. Las ratas deficientes en FGF23 desarrollan hiperfosfemia y un fenotipo de senectud muy similar a aquel de las ratas deficientes en Klotho, las cuales por su parte, al igual que en el déficit de FGF23, presentan hiperfosfatemia²⁹⁻³¹. Estas observaciones permitieron plantear la hipótesis de que ambas proteínas funcionaban en una vía común, con Klotho como co-receptor de FGF23 en la célula. Urakawa y cols, en 2006³² y Nakatani T. y cols, en 2009, observaron que ratas con niveles plasmáticos muy elevados de FGF23 pero deficientes en Klotho no presentaban los efectos del exceso de la fosfatona, corroborando esta hipótesis.

La ERC en pediatría se asocia a retraso del crecimiento, enfermedad metabólica ósea, y a mediano y largo plazo, a una elevada morbimortalidad cardiovascular. Entre los marcadores actuales más utilizados para prevenir las complicaciones de la ERC se encuentra la PTH, sin embargo, existen evidencias contradictorias respecto al valor de PTH ideal en estos niños⁹. Algunos estudios muestran un crecimiento adecuado con valores de PTH en rangos normales³³, mientras que otros recomiendan mantener valores plasmáticos más

elevados³⁴. De cualquier forma, la enfermedad mineral ósea se evidencia aún en un importante porcentaje de pacientes en diálisis, y la morbimortalidad cardiovascular en adultos jóvenes y mayores se mantiene considerablemente alta, lo cual muestra que aún falta identificar variables que nos permitan prevenir los cambios fisiopatológicos subyacentes a esta complicación^{35,36}.

Anemia

La anemia es un problema común en pacientes con ERC y está asociada a múltiples consecuencias adversas, como son el deterioro del crecimiento y desarrollo, y la progresión de la enfermedad cardiovascular³⁷. Según cifras del NAPRTCS, un 74,5% de los pacientes en etapa III de ERC padece anemia y el 94,1% de los pacientes que han iniciado diálisis requiere uso de eritropoyetina³⁸. El diagnóstico de anemia se basa en un valor de hemoglobina por debajo del percentil 5 para edad y sexo³⁹.

La eritropoyesis es un proceso complejo que tiene lugar en la médula ósea y que precisa de una serie de factores de crecimiento y de diferenciación para una correcta maduración de los glóbulos rojos. En la población con ERC, juegan un rol central la eritropoyetina, los depósitos de hierro, la vitamina B12, el ácido fólico y, probablemente, la vitamina C. La etiología de la anemia en la ERC es una eritropoyesis inadecuada, siendo ésta de origen multifactorial, ya que existe un déficit en la producción de eritropoyetina, depósitos de hierro insuficientes, estados inflamatorios crónicos (mediadores inflamatorios interfieren con la maduración de los precursores de glóbulos rojos en la médula ósea), hiperparatiroidismo severo (determina la aparición de mielofibrosis que puede obliterar la médula ósea) y/o procesos infecciosos intercurrentes. También contribuyen al desarrollo de la anemia una menor vida media de los glóbulos rojos, el déficit de vitaminas hidrosolubles, la administración de medicamentos citotóxicos o inmunosupresores y el uso de IECA⁷. Siendo las causas principales el defecto en la producción de eritropoyetina por las células tubulointersticiales y el déficit de hierro, la anemia de la ERC es carac-

terísticamente normocítica y normocrómica, aunque ocasionalmente, puede ser microcítica.

El déficit de hierro puede ser absoluto, funcional o por bloqueo inflamatorio. La homeostasis del hierro es regulada mediante 2 mecanismos: absorción intestinal y reciclaje desde glóbulos rojos senescentes. Los eritrocitos senescentes son captados por el sistema reticuloendotelial, donde el hierro es reciclado y almacenado como ferritina, una proteína de almacenamiento de hierro intracelular. Este hierro es liberado a la circulación vía canales de ferroportina, a medida que éste es requerido para la eritropoyesis. Los hepatocitos también actúan como células almacenadoras de hierro. La transferrina, una proteína plasmática transportadora de hierro, se une en forma estrecha, pero reversible, a este hierro liberado desde la célula. Cuando la transferrina está cargada con hierro, se une a su receptor en el precursor eritroide de la médula ósea, siendo internalizada, liberando el hierro en forma intracelular^{2,38,39}.

La ferritina en plasma representa la reserva de hierro en los depósitos del organismo (hígado, bazo, médula ósea), recomendándose mantener valores por sobre 100 µg/mL para lograr una adecuada síntesis de hemoglobina^{2,8,38}. En pacientes en hemodiálisis se recomiendan niveles sobre 200 µg/mL. Valores menores sugieren déficit de hierro, y requieren corrección. Igualmente las Guías DOQI recomiendan mantener una saturación de transferrina > 20%. El porcentaje de saturación de la transferrina corresponde a la fórmula: hierro sérico x 100/TIBC, y refleja el hierro realmente disponible para eritropoyesis.

Recientemente se ha descrito la importancia de la Hecpídina, una proteína de fase aguda de origen hepático, como importante regulador de la homeostasis del hierro, especialmente en pacientes portadores de ERC. La Hecpídina inhibe la absorción intestinal de hierro y su liberación desde los depósitos en el sistema reticuloendotelial. Sus niveles plasmáticos aumentan a medida que progresa la ERC, esto explicaría la necesidad de tratamiento con hierro endovenoso y la hiporespuesta a tratamiento con eritropoyetina que presentan algunos pacientes. En condiciones normales, esta proteína, previene de la sobrecarga de hierro; existen múltiples in-

ductores y supresores del gen *HAMP*, gen que codifica para hepcidina. La expresión génica de *HAMP* se induce en los estados inflamatorios, carga de hierro y repleción de los depósitos de hierro; y la supresión de su expresión se produce en estados de anemia y en los estados hipóxicos⁴⁰⁻⁴³. También parece verse suprimida por efecto de la eritropoyetina, sea ésta endógena o exógena.

El efecto biológico de esta proteína depende de su capacidad para fijarse a la ferroportina, el principal canal de salida del hierro intracelular. La hepcidina es capaz de internalizar y degradar la ferroportina, resultando en un secuestro del hierro a nivel de las células de depósito. Este mecanismo también actúa a nivel intestinal. El resultado de este desbalance es la carencia de hierro biodisponible para la eritropoyesis^{2,8,40}.

Los niveles elevados de hepcidina en la ERC son secundarios a múltiples mecanismos. La hepcidina se filtra libremente por el glomérulo y se excreta por el riñón. Se ha demostrado una relación inversa entre niveles de hepcidina y velocidad de filtración glomerular, en adultos con grados leves a moderados de insuficiencia renal. Así mismo, pacientes con función renal residual conservada, tienen menores niveles plasmáticos de hepcidina. Además, por ser una proteína de fase aguda, está elevada en estados inflamatorios. Se ha demostrado una asociación entre niveles aumentados de IL6 en pacientes portadores de ERC, tantos adultos como pediátricos, y niveles aumentados de hepcidina. Finalmente, la terapia oral y endovenosa con hierro ha demostrado inducir la expresión génica de hepcidina^{39,42,43}.

El rol de la hepcidina en el manejo de pacientes con ERC es prometedor, ya que permitiría estimar en forma más precisa el estado de los depósitos de hierro. Permitiría reconocer aquellos pacientes que se beneficiarían con tratamiento con hierro endovenoso, evitando las consecuencias de una sobrecarga; y predecir mejor la respuesta al tratamiento con eritropoyetina. Si bien, no existen métodos de reducir el regulación hacia arriba (*upregulation*) de hepcidina en forma directa, existe evidencia de que sus niveles pueden disminuir hasta en un 50% después de la hemodiálisis; por lo que

pacientes que tengan anemia de difícil manejo con poca respuesta a tratamiento con eritropoyetina, se podrían beneficiar de terapia dialítica más frecuente y prolongada⁴².

A pesar de que el tratamiento con eritropoyetina recombinante humana, es la herramienta más útil y efectiva en el manejo de la anemia en los pacientes con ERC, una mejor comprensión del rol de la hepcidina en pacientes ERC con anemia, permitirá racionalizar mejor la terapia con hierro y desarrollar futuras terapias que permitan reducir los niveles de hepcidina, mejorando así la absorción de hierro y reduciendo la necesidad de terapia endovenosa; logrando un manejo y control más adecuado de la población portadora de ERC.

Crecimiento

El crecimiento óseo longitudinal ocurre en el cartílago de crecimiento localizado en el extremo distal de los huesos largos. Este es un complejo proceso caracterizado por cambios secuenciales en la morfología de los condrocitos y en su función, regulada por múltiples factores de crecimiento y de transcripción. Cualquier condición que interrumpa este proceso, puede llevar a deformidades óseas y a disminución del potencial de crecimiento. Estudios han demostrado que la insuficiencia renal y el hiperparatiroidismo secundario pueden afectar significativamente este fenómeno⁴⁴.

La ERC se caracteriza por un retraso del crecimiento, observándose una disminución progresiva del Z talla/edad durante la progresión de la insuficiencia renal, sin lograr alcanzar su talla final adulta, estimada por el potencial genético. Según datos del NAPRTCS, 36,9% de los niños con ERC tienen un retraso del crecimiento establecido y su magnitud se correlaciona con el grado de deterioro de la función renal, siendo la talla en promedio -1,85 DS^{1,44,45}.

Un retraso moderado a severo del crecimiento se asocia además con un aumento de la morbimortalidad en este grupo. Furth y cols, demostraron en la base de datos *United State Renal Data System* (USRDS) que, estos niños tienen mayores tasas de hospitalización y aumento del riesgo de muerte^{45,46}.

El patrón de crecimiento en la infancia tiene características únicas. Durante el período de lactancia (2 primeros años de vida), se desarrolla la etapa de más rápido incremento de la talla (un tercio de la talla final), siendo principalmente dependiente del aporte de nutrientes. Luego, en la infancia media, la tasa de crecimiento se mantiene constante en 5-7 cm/año, bajo el control de GH y las hormonas tiroideas. Finalmente en la pubertad, mediante el eje GH/Factor de Crecimiento Insulino-símil, IGF1, activado por las hormonas esteroidales, estrógeno en mujeres y testosterona en hombres, se estimula el estirón puberal, el que se encuentra retrasado y débil en ERC por una pérdida del patrón de secreción pulsátil de la hormona gonadotrofina hipotalámica (GnRH)⁴⁴⁻⁴⁶.

La causa del déficit de talla es multifactorial. La enfermedad renal primaria, el déficit nutricional, la acidosis metabólica, los trastornos hidroelectrolíticos, la anemia, las alteraciones del metabolismo mineral óseo, la edad precoz de comienzo de la insuficiencia renal (menor a 2 años), los tratamientos esteroidales crónicos y las alteraciones del eje GH/IGF1, son los factores asociados más importantes para el retraso de crecimiento⁴⁵⁻⁴⁶.

La GH en ERC se encuentra en valores normales e incluso aumentada, y su vida media es prolongada, por lo que se trata de un estado de resistencia a la acción de GH y no de deficiencia. Normalmente esta hormona ejerce su acción a través del IGF-1, producido a nivel hepático por estímulo de la GH, que actúa de manera endocrina. Sin embargo, IGF-1, también se secreta localmente en el cartílago de crecimiento, actuando como un factor paracrino/autocrino. Los niveles plasmáticos de IGF-1 pueden estar normales o disminuidos, pero su bioactividad es baja^{47,48}. Esta proteína se transporta en el suero por proteínas fijadoras, IGF-BPs (1 a 6), que le protegen de una rápida metabolización, siendo la IGF-BP3 la más abundante, en condiciones normales. Así la mayoría de IGF-1 se une formando un complejo ternario con IGFBP-3 y la subunidad ácido lábil (ALS)^{47,48}. En la ERC estas proteínas transportadoras se han encontrado aumentadas, en mayor magnitud en relación al deterioro de la función renal, debido a la disminu-

ción de su aclaramiento, lo cual contribuye a disminuir la bioactividad de IGF-1, al reducir su forma libre. Por su parte, la expresión del receptor de GH (GHR) en las células blanco, se ha encontrado disminuido, lo mismo que la proteína transportadora de la hormona, GHBP, que representa en parte la expresión de GHR, dado que se origina parcialmente por el clivaje del dominio extracelular de esta proteína de membrana^{44,45,48}.

En cuanto a la activación post receptor de GH, se desencadena la dimerización del receptor y la autofosforilación de tirosin-kinasas, Janus kinasa 2 (JAK2), la que estimula la fosforilación de proteínas de señal, STATs 1,3 y 5, las que son translocadas al núcleo, siendo capaces de activar genes regulados por GH. La señal Janus kinasa/ transductor y activador de señales de transcripción (JAK/STAT), es esencial para la estimulación de la expresión génica de IGF-1. Por su parte JAK2/STAT es regulada por otros factores, como supresores de señales de citoquinas (SOCS), inducidas por GH, las que se unen a JAK2 e inhiben la fosforilación de STAT^{45,47,48}.

De lo anterior se desprende que, algunos de los mecanismos que explicarían la resistencia a GH en ERC son: disminución de la densidad de GHR en los órganos blanco, falla en la activación post receptor de la señal JAK/STAT, sobre-regulación de SOCS y reducción de los niveles de IGF-1 libre, debido al aumento de sus proteínas transportadoras (IGFBP)⁴⁵.

Recientemente se ha descrito un péptido de 28 aminoácidos, con propiedades GH secretagogas, denominada Grelina, el cual se expresa principalmente en estómago y en pequeñas cantidades en páncreas e hipotálamo y posiblemente está involucrado con la regulación nutricional del eje GH-IGF-1. Su rol en ERC aún no se ha definido^{44,48}.

La introducción de la GH recombinante (rhGH) en la última década ha modificado el patrón clásico de retraso de talla, promueve el catch-up e incluso permite alcanzar la talla esperada por genética^{47,48}. Es una terapia eficaz y segura en ERC, sin embargo, en países desarrollados, todavía se observa una talla final cercana a -2 SDS. En el reporte NAPRTCS 2011, el puntaje Z talla/edad promedio al año

de diálisis fue de -1,76 en diálisis peritoneal, y de -1,55 en hemodiálisis. La terapia con rhGH aumenta los niveles de IGF-1 libre circulantes, disminuye IGFBP-1 y posee efectos anabólicos (estimula aumento de peso y circunferencia braquial)⁴⁷. Se han descrito beneficios adicionales sobre la calidad de vida, densidad ósea y neurodesarrollo⁴⁸⁻⁵¹.

De acuerdo al consenso de comité publicado el año 2006⁴⁹, en todo paciente con velocidad de filtración glomerular (VFG) < 75 ml/min/1,73 m², en tratamiento médico o dialítico o en pacientes un año postrasplantados renales con función renal estable, que presenten un SD de talla < -1,88 (percentil 3) o SD de velocidad de talla < -2, debe considerarse el tratamiento con rhGH⁴⁸. Según la recomendación de las guías K-DOQI, se debe lograr la corrección de los déficits nutricionales y las alteraciones metabólicas, previo a considerar terapia con la hormona. Como requisitos para el inicio de rhGH, se debe asegurar: soporte nutricional adecuado, Bicarbonato > 22 mmol/l, fósforo < 1,5 x valor normal/edad y PTH intacta < 500 pg/ml. La dosis aceptada es de 0,05 mg/kg/día o 0,35 mg/kg/sem, equivalente a 28-30 IU/m²/sem, por administración subcutánea. El mayor efecto sobre la velocidad de crecimiento se logra al primer año de terapia, disminuyendo posteriormente⁵⁰. Se recomienda suspender la hormona ante el cierre epifisiario y/o al llegar a la talla esperada por carga genética^{45,48}.

Recientemente se ha descrito que puede inducir insulino-resistencia e intolerancia a la glucosa, especialmente en niños con alta ingesta calórica y en diálisis peritoneal^{46,48,51}.

Nuevas terapias para mejorar la resistencia a GH como IGF-1 recombinante, IGFBP3 recombinante y bloqueadores de IGFBP, se encuentran bajo investigación, pudiendo ser a futuro, herramientas útiles complementarias para el manejo de este grupo de niños.

Conclusiones

La ERC en niños se asocia a severas complicaciones a mediano y largo plazo. A pesar del desarrollo de nuevas terapias médicas y dialíticas, aún no se logra prevenir efectivamente el retraso del crecimiento, la anemia,

las alteraciones del metabolismo mineral óseo, y otros, manteniéndose inaceptables tasas de morbimortalidad cardiovascular en esta población. La aparición de nuevos marcadores moleculares como los descritos en este artículo aparecen como un avance hacia la clarificación de los trastornos fisiopatológicos subyacentes, permitiendo una prevención y un manejo más racional de la población portadora de ERC.

Referencias

- 1.- *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study* (2006) Annual report. Available at <http://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept2006.pdf>
- 2.- *Alexander S*: Peritoneal dialysis. In: Holliday M, Barrat M, Avner E, eds. Textbook of pediatric nephrology, 2nd ed. Baltimore: Williams-Wilkins; 1994: 1654-9.
- 3.- *Hölttä T, Rönholm K, Jalanko H, Holmberg C*: Clinical outcome of pediatric patients on peritoneal dialysis under peritoneal adequacy control. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 889-97.
- 4.- *Goodman W, Coburn J, Slatopolsky E, Salusky I*: Renal Osteodystrophy in Adults and Children, In: Favus M., Ed. Primer on the metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999, 69: 347-63.
- 5.- *Cano F, Valenzuela M, Zambrano P, et al*: Renal Osteodystrophy in Pediatric Patients on Peritoneal Dialysis. *Advances Perit Dial* 2004; 20: 238-44.
- 6.- *Rees L, Mak R*: Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 615-23.
- 7.- *Haffner D, Fischer D*: Growth hormone treatment of infants with chronic kidney disease: requirement, efficacy, and safety. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1097-100.
- 8.- *Cuevas M, et al*: Tratamiento de la anemia con eritropoetina y hierro en la Enfermedad Renal Crónica. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 (2): 131-45.
- 9.- *NAPRTCS Report*, en <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2011.pdf>, last visited february 2012.
- 10.- *DOQI Guideliness*, en http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/index.htm, last visited january 2012.
- 11.- *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), http://www.kdigo.org/meetings_events/pdf/moe_etal_KI_2006.pdf
- 12.- *Slatopolsky E, Brown A, Dusso A*: Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (1 Suppl 2): S54-7.
- 13.- *Shroff R, Knott C, Rees L*: The virtues of vitamin D-but how much is too much? *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (9): 1607-20.
- 14.- *Shroff R, Wan M, Gullett A, et al*: Ergocalciferol supplementation in children with CKD delays the onset of secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 (2): 216-23.
- 15.- *Rees L, Azócar M, Borzych D, et al*: Growth in very young children undergoing chronic peritoneal dialysis. The International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPN) registry. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (12): 2303-12.
- 16.- *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.
- 17.- *Gupta A, Winer K, Econs MJ, Marx SJ, Collins M*: FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4489-92.
- 18.- *Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al*: FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 429-35.
- 19.- *Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al*: Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 6; 390 (6655): 45-51.
- 20.- *White KE, Evans WE, O'Riordan JLH, et al*: Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000; 26: 345-8.
- 21.- *Rowe P*: The Wrickkened Pathways of FGF23, MEPE and PHEX. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 264.
- 22.- *Quarles L*: FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: 1-9.
- 23.- *Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al*: Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 6500-5.
- 24.- *Wesseling-Perry K, Pereira R, Wang H, et al*: 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.
- 25.- *Gutiérrez O, Mannstadt M, Isakova T, et al*: Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584-92.
- 26.- *Itoh N, Ornitz D*: Evolution of the Fgf and Fgfr gene families, *Trends Genet* 2004; 20: 563-9.

- 27.- *Schiavi SC, Kumar R*: The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004; 65 (1): 1-14.
- 28.- *Silve C, Beck L*: Is FGF23 the long sought after phosphaturic factor phosphatonin? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (6): 958-61.
- 29.- *Imura Y, Tsuji Y, Murata M, et al*: Alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science* 2007; 316: 1615-8.
- 30.- *Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al*: Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45-51.
- 31.- *Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, Fukuda K, Nabeshima Y*: Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 2393-403.
- 32.- *Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al*: Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006 7; 444 (7120): 770-4.
- 33.- *Nakatani T, Ohnishi M, Razaque MS*: Inactivation of klotho function induces hyperphosphatemia even in presence of high serum fibroblast growth factor 23 levels in a genetically engineered hypophosphatemic (Hyp) mouse model. *FASEB J* 2009; 23 (11): 3702-11.
- 34.- *Waller S, Ledermann S, Trompeter R, van't Hoff W, Ridout D, Rees L*: Catch-up growth with normal parathyroid hormone levels in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003;18: 1236-41.
- 35.- *Schmitt CP, Ardissino G, Testa S, Claris-Appiani A, Mehls O*: Growth in children with chronic renal failure on intermittent versus daily calcitriol. *Pediatr Nephrol* 2003;18: 440-4.
- 36.- *Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, et al*: Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: A new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 286-91.
- 37.- *Schaefer F*: Cardiac disease in children with mild to moderate chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17 (3): 292-7.
- 38.- *Atkinson MA, et al*: Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (9): 1699-706.
- 39.- *Filler, et al*: How to define anemia in children with chronic kidney disease *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (5): 702-7.
- 40.- *Atkinson MA, et al*: Heparin in anemia of chronic kidney disease: a review for the pediatric nephrologist. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 33-40.
- 41.- *NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000*. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (1 Suppl 1): S182-238.
- 42.- *Babitt JL, Lin HY*: Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (4): 726-41.
- 43.- *Zaritsky J, et al*: Reduction of Serum Hepcidin by Hemodialysis in Pediatric and Adult Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (6): 1010-4.
- 44.- *Sánchez C*: Growth-plate cartilage in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 643-9.
- 45.- *Mahesh S, Kaskel F*: Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 41-8.
- 46.- *Rees L, Mak R*: Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 615-23.
- 47.- *Haffner D, Fischer D*: Growth hormone treatment of infants with chronic kidney disease: requirement, efficacy, and safety. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1097-100.
- 48.- *Tönshoff B, Kiepe D, Ciarmatori S*: Growth hormone/insulin-like growth factor system in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 279-89.
- 49.- *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: S68-S78.
- 50.- *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.
- 51.- *Muthukrishnan J, Jha R, Kumar J, Modi D*: Growth hormone therapy in chronic kidney disease. *Indian J Nephrol* 2007; 17 (4): 182-4.