

Revista Nefrología Argentina

Año 2024 | Volumen 22 | Nro. 1

ISSN 2591-278X



Revista Nefrología Argentina



Año 2024 | Volumen 22 | Nro. 1
ISSN 2591-278X

04 | Editorial | Congreso Mundial de Nefrología 2024

14 | Editorial | Premio Noemí Contino

17 | Premio Alfredo Lanari

Progresión de la enfermedad y equilibrio hídrico en la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD): El rol del contenido urinario de AMPC total y en vesículas extracelulares.

37 | Premio Víctor Miatello

Evaluación del resultado de riñones implantados del par descartado, en la Provincia de Buenos Aires, Argentina.

44 | Premio César Agost Carreño

Adherencia y resultados médicos en adolescentes/jóvenes adultos tras trasplante renal pediátrico: Una experiencia de transición entre dos hospitales públicos de tercer nivel en Argentina.

Revista Nefrología Argentina

Año 2024 | Volumen 22 | Nro. 1
ISSN 2591-278X



Editorial | Congreso Mundial de Nefrología 2024 (WCN 24)



Editorial

Congreso Mundial de Nefrología



EDITORIAL: CONGRESO MUNDIAL DE NEFROLOGÍA 2024 (WCN 24)

María Marina Papaginovic Leiva¹; Sonia Butto²; Andrea Sammartino³

1. *Presidente de la Sociedad Argentina de Nefrología.*

2. *Secretaria de la Sociedad Argentina de Nefrología.*

3. *Tesorera de la Sociedad Argentina de Nefrología.*

En el año 1960, se realiza el Primer Congreso Internacional de Nefrología dando origen a la ISN. Y entendiendo la importancia de la especialidad, se funda el mismo año, la Sociedad Argentina de Nefrología.

La **International Society of Nephrology ISN** y la **Sociedad Argentina de Nefrología | SAN**, han construido a lo largo de los años fuertes lazos de manera ininterrumpida en favor de hacer crecer la especialidad y hacer visible la salud renal.

Como lo fue en 1999, nos encontramos del 13 al 16 de abril de 2024 nuevamente en Buenos Aires celebrando el **Congreso Mundial de Nefrología 2024 (WCN24)**.

La historia del **WCN24** no pertenece solo a una comisión directiva, dado que desde el pensar en ser sede a realizar el congreso pasaron cuatro años y tres gestiones, manifestando en esto el compromiso constante en el crecimiento de nuestra sociedad y el trabajo continuo y conjunto de todos los que conformamos la **SAN**.

El **WCN 24** comienza a gestarse en el año 2020 durante la gestión del **Dr. Guillermo Rosa Diez; Dr. Fernando Lombi; Dra. Ma. Marina Papaginovic Leiva; Dr. Raul Pidoux y Dr. Guillermo Ibáñez**. Comisión Directiva 2020-2022.

Durante ese año disruptivo y desafiante recibimos la propuesta de poder concursar para ser sede del **WCN24**. Un año que comenzó como cualquier otro pero que a partir de marzo puso a prueba a toda la humanidad, genero que la **SAN** reflejara la comunión de sus integrantes, no importara en qué lugar geográfico se desempeñara para lograr objetivos claros en post de la salud renal y la comunidad toda.

En ese contexto de exigencia extrema tuvimos la certeza que podíamos ser sede en el 2024. Se iniciaron las gestiones correspondientes mostrando la impronta que nuestra sociedad tiene en la región siendo seleccionados en el año 2022.

Comenzamos a organizar, lo que ya era una realidad, con la gestión del **Dr. Carlos Bonanno, Dra. Ma. Marina Papaginovic Leiva, Dr. Raul Pidoux y Dr. Guillermo Ibáñez, Dra Sonia Butto y Dra. Andrea Sammartino**.

Comisión Directiva 2022-2024.

Al mismo tiempo que se organizaba y desarrollaba un congreso nacional en 2022 y el Congreso Latinoamericano en 2023 se iba construyendo el Congreso Mundial 2024.

En este punto queremos reconocer los esfuerzos y la participación de los integrantes de las Regionales durante el periodo 2020-2023, que comprendieron que este trabajo continuo iba más allá de ser o haber sido comisión directiva, mostrando todos que el esfuerzo común y en conjunto podía generar los mejores resultados.

WORLD CONGRESS OF NEPHROLOGY 2024 (WCN 24)

La estructura del congreso contó con un comité organizador mundial, un comité científico mundial, un comité organizador local (SAN-SLANH) y embajadores nacionales.

Presidente del congreso:

- **Presidente del ISN** | Masaomi Nangaku (Japón)
- **Presidente del Grupo de Trabajo del Programa Científico (COWG)** | Alessia Fornoni (Estados Unidos/Italia)
- **Presidentes del grupo de trabajo de organización local (LOWG)** | Guillermo Rosa Diez (Argentina), Jorge Rico (Colombia)

Integrantes del COWG:

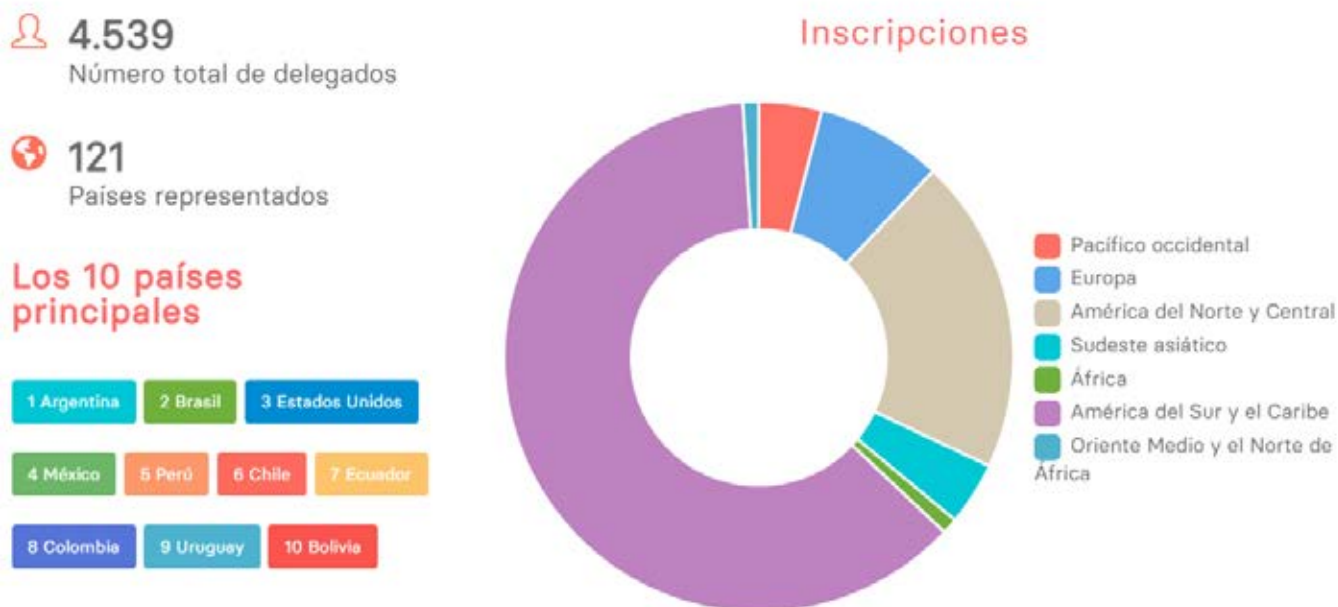
Valeria Alberton, Josefina Alberú, Arif Asif, Carmen Ávila-Casado, Katherine Barraclough, Jonathan Barrat, Moumita Barua, Griselda Bratti, Frank Brennan, Jadranka Buturovic Ponikvar, Tara Chang, Bianca Davidson, Sara Davison, Yelena Drexler, Kai-Uwe Eckardt, Roberta Fenoglio, Matias Daniel Ferrari, Ana Elizabeth Figueiredo, Reena George, Benjamin Humphreys, Reiko Inagi, Tamara Isakova, Wesam Ismail, Vivekanand Jha, Kenar Jhaveri, Sahir Kalim, Sabine Karam, Rumeysa Kazancioglu, Nine Knoers, Matthias Kretzler, Caroline Lamarche, Adrian Liew, Magdalena Madero, Rosa Moyeses, Naoka Murakami, Annie-Claire Nadeau-Fredette, Masaomi Nangaku, Yannick Nlandu Mayamba, Ikechi Okpechi, Marcelo Orias, Giorgia Barbara Piccoli, Maria Pippas, Heather Reich, Jochen Reiser, Mitchell Rosner, Mark Sarnak, Mario Schiffer, Ahmed Sokwala, Elliot Tannor, Hernán Trimarchi, Marina Vivarelli, Marina Wainstein, Angela Wang, Motoko Yanagita, Carlos Zúñiga.

Integrantes del LOWG:

Guillermo Alvarez, Carlos Alberto Bonanno, Ana Maria Cusumano, Fernando Lombi, Rosario Luxardo, Magdalena Madero, Ana Malvar Perrini, Jose Moura Neto, Marcelo Orias, Andrea Sammartino, Vincente Sanchez Polo, Hernan M. Trimarchi, Cristina Vallvé, Vanessa Villavicencio.

Embajadores Regionales:

Sonia Butto, Guillermo Ibáñez, Graciela Filanino, Raul Pidoux.



Estructura del congreso:

Se ofrecieron las disertaciones en 6 salas en paralelo, todas ellas con traducción por primera vez asistida por IA en vivo y tiempo real (audio traducido, subtítulos, transcripciones de sesiones y subtítulos) en más de 30 idiomas.

13 de abril 2024 | 6 cursos precongreso con alta participación de profesionales argentinos con diversos temas

- Curso de Revisión Anual de Nefrología.
- Curso de Manejo Conservador Renal.
- Curso de Nefrología Intervencionista.
- Simposio sobre el cuidado del riñón: de las pautas a la práctica, la atención personalizada y la calidad de vida.
- Primer curso en enfermedad glomerular: Un enfoque basado en casos.
- Curso de Patología Renal.

14-16 de abril 2024 | Congreso

Hubo dos días completos de contenido científico y educativo y de eventos especiales. Con la presencia de

252 speakers pertenecientes a 51 países.

El programa científico se estructuró en torno a cinco temas clave que inciden en la atención renal a nivel mundial:

- Mejor salud renal
- El riñón interconectado
- El riñón pierde su función
- El riñón bajo desafío
- El riñón inteligente

Sesiones plenarias

Sesiones especiales: AKI and Critical Care Nephrology in Latin America - By the ISN Young Nephrologists Committee, Big Data, selección de los editores de ISN journals.

Foro mundial sobre políticas renales

El Foro Global de Políticas Renales (PDOGKPF) 2024 del Profesor Donal O'Donoghue revisa la carga de la enfermedad renal en la región latinoamericana de ISN. El Foro, comparte estrategias para la prevención y la mejora de la gestión de las enfermedades a nivel regional y mundial. Conecta a los responsables de la toma de decisiones de alto nivel y a las partes interesadas, incluidos los funcionarios de los ministerios de salud y los representantes de la OMS, así como a las enfermeras, los pacientes y los representantes de otras ONG internacionales de salud de la comunidad sanitaria internacional.

EL CONGRESO EN NÚMEROS

Sesión de posters:

- 1.576 Abstracts aceptados, 140 provenientes de Argentina, 1.354 Posters presentados.
- 16 simposios de la industria y 20 Spotlight Stage.
- El Congreso Mundial de Nefrología 2024 (WCN'24) ofreció un programa de becas de viaje a los miembros de ISN que residen en países de ingresos y medios bajos, otorgando 28 becas a nivel mundial y destacando que en esta ocasión se otorgaron 48 becas a regional.

Social Media

- 6,167 tweets con #ISNWCN, 58 Promedio de tweets por hora, 955 usuarios involucrados en la conversación, 21.149.000 Impresiones en total, 38 eventos filmicos.

Exposición e Industria

26 expositores: Alexion, Alpine Immune Science, Aximport, B Braun, Baxter, Bayer, Boehringer Ingelheim-Lilly, Casasco, Cassara, Firapy, Fresenius Medical Care, Gador, Georgia Clinical, Grupo FG, Jafron, NEFRA Medical Care, NIPRO, Nova Biomedical, Novartis, Novo Nordisk, Sansin, SMT, Tauro Pharm, Traverser therapeutics.

ACTIVIDADES DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE NEFROLOGÍA DURANTE EL WCN24

Durante el WCN24 se realizaron diversas actividades organizadas por la SAN. Las mismas fueron pensadas como reuniones de intercambio con la participación de los comités y grupos de trabajo de la sociedad, como también la participación de distintas entidades nacionales y sociedades afines (INCUCIAI, SLANH, SAC, SAD, SAT).

- **CEAC/Comité SAN joven: Nefrología ¿una especialidad en extinción?** Estuvo a cargo del Dr. Guillermo Ibañez vicepresidente SAN. Disertantes: Dra. Alicia Marini, Dr. Javier Robaina, Dra. Liliana Andrade, Dra. Rosa Scuteri, Dr. Mariano Farías, Dr. Facundo Daminato, Dr. Jorge Neira. Autoridades de CEAC, SAN joven, SAN, CCPM Academia Nacional de Medicina, Responsables de Residencias y Carreras de Nefrología.)

Comité de salud renal: ERCA, CERCA, SAD-SAC-SAN. | Se abordó la problemática actual y las distintas estrategias de trabajo conjunto.

Disertantes: Dra. Florencia Aranguren, Dr. Augusto Lavalle, Dr. Gustavo Lavenia, Dra. Alicia Elbert, Dr. Carlos Bonanno.

Procuración renal en Argentina: SAN-INCUCIAI-SAT | Disertantes: Dra. Liliana Bisignano, Dra. Laura Benítez, Dr. Ruben Schiavelli, Dr. Villavicencio, Dr. Maldonado, Dr. Raul Pidoux. | Autoridades de INCUCIAI, SAT, SAN.

- **Causa desconocida de ingreso en diálisis: ¿podemos hacer visible lo invisible?**

Disertantes: Dra. Paula Dionisi, Dr. Bruno Lococo, Dr. Cristian Kramer, Dr. Pedro Quieto, Dr. Facundo Daminato, Dr. Pehuen Fernandez | Invitados: presidentes de regionales SAN.

Programa de pasantías SLANH-SAN

Estuvo a cargo de la Dra. Sonia Butto secretaria de SAN. Se realizó programa de pasantías de 15 días de duración y con el soporte de SLANH- SAN para nefrólogos en formación o recién graduados de Latinoamérica por distintas instituciones de la capital federal. (Hospital Italiano de Buenos Aires, Fundación Favaloro, Cemic, Htal Argerich, Hospital Británico, Hospital Churrua) culminando previo al WCN con una

jornada científica híbrida.

- **Día Mundial del Riñón 2024**

Estuvo a cargo de la Dra Andrea Sammartino tesorera de SAN, se realizó actividad de trivia con preguntas del área nefrológica como de interés general, hubo una gran participación de los asistentes y se generaron contenidos en las distintas redes sociales.

- **AKI y Nefrología en Cuidados Intensivos en América Latina - Por el Comité de Jóvenes Nefrólogos de la ISN**

Nuevos conceptos de subfenotipado de IRA y mayor apoyo a la toma de decisiones clínicas para el tratamiento de la IRA Dr Vicente Campolo Girard.

Mesa Redonda: Implementación, Desafíos y Líneas de Desarrollo y Sostenibilidad de Programas de Nefrología de Cuidados Críticos en América Latina Dr Mariano Farias.

Todas estas actividades fueron grabadas y pueden visualizarse en nuestro canal de Youtube abierto a toda la comunidad: <https://www.youtube.com/@sociedadargentinadenefrolo2545>

- **Premios científicos Dr. Victor Miatello, Dr. Cesar Agost Carreño y Dr. Alfredo Lanari**

Dentro de los 1.576 trabajos presentados, Argentina presentó 140 abstracts.

Una participación muy importante siendo la de mayor número dentro de los países latinoamericanos.

El **Comité Científico evaluador**, al cual agradecemos el arduo trabajo realizado, fue presidido por la **Dra. Alicia Fayad** e integrado por la **Dra. Elsa Zotta** y **Dr. Agustín Ciappone**. Seleccionaron seis trabajos para presentación oral, la que fue realizada el día 14 de abril durante la tarde. Los trabajos que resultaron ganadores son los siguientes y en esta misma edición podrán ser consultados.

- **Premio Victor Miatello de Investigación Clínica**

Evaluation Of The Outcome Of Kidneys Implanted From A Discarded Pair In The Province Of Buenos Aires, Argentina.

Autores: Hugo Petrone, María Del Carmen Rial, Martin Ciappa, Ruben Schiavelli, Clemente Raimondi, Silvia Dipietrantonio, Silvina Aleman, Gervasio Soler Pujol, Pablo Raffaele, Ignacio Gonzales, Pablo Novoa, Rodrigo Prado, Paula Coccia, Guillermo Fragale, Francisco Leone.

- **Premio Alfredo Lanari de Investigación Básica**

Disease Progression And Water Balance In ADPKD: The Role Of Total And Extracellular Vesicle Cargo Contents In Urine.

Autores: María Lucia Rosenberg, Agustin Yaneff, Gonzalo Manuel Ferradás, Margarita Paz Villafañe Tapia, Bruno Ezequiel Branca, Natalia Elizabeth Riera, Jorge Eduardo Toledo, Carlos Alberto Davio, Roxana Noemí Peroni, Elisabet Mónica Oddo, Pablo Javier Azurmendi.

- **Premio Agost Carreño**

Adherence And Medical Outcomes, In Adolescents/Young Adults Following Pediatric Kidney Transplantation: A Transition Experience Between Two Public Tertiary Hospitals In Argentina.

Autores: G. Gutierrez, ML. Monteverde, J. Raño, N Robledo, J. Ibáñez, A. Chaparro, R. Schiavelli.

Reconocimientos

Dentro del marco de la asamblea de SAN se realizaron los reconocimientos a diversos autores de libros referidos a nefrología.

- **Libro Cardio-Nefrología: vinculación cardiaca, vascular y renal.**

Autores: Alejandro Hershsen, Carlos Castellaro, Felipe Inserra, Enrique Fairman, Hector Gomez Santa María, Guillermo Rosa Diez.

- **Libro Diabetes Mellitus y Riñón: enfoque transdisciplinario**

Autores: Alicia Elbert, Javier Robaina, Guillermo Marziani, Luciana Paganti.

- **Libro: Urgencias en Nefrología.**

Autores: Dr. Gustavo Lancetremere, Dra. Eugenia Niccolini, Dra. Andrea Sammartino

- **Organ Crosstalk in Acute Kidney Injury: Basic Concepts and Clinical Practices**

Autor: Dr Carlos Musso.

Contamos también con dos momentos muy emotivos para toda la comunidad nefrológica. Siempre es necesario recordar que somos profesionales que fuimos formados por otros pares, personas que marcaron nuestra vida profesional y personal y que muchas veces, han puesto la formación y acompañamiento de otros por delante de sus familias y de ellos mismos.

El primer reconocimiento fue el premio **Alicia Noemí Contino** otorgado al nefrólogo/a que dentro de su regional se destaca en su profesionalismo y en su ayuda a la sociedad, este año fue otorgada esta distinción al Dr. Miguel Nadal. (su editorial está presente en esta edición).

Por otro lado, formar parte de la SAN involucrarse en y para ella, aportando su grano de arena para lograr su crecimiento constante a lo largo de los años y haber llevado a nuestra sociedad científica como referente en la región y visible al mundo, a sido una tarea de todas las presidencias.

Cada una ha aportado y dejado su impronta logrando haber podido contar con congresos nacionales, latinoamericanos y mundiales, como lo fue en 1999 habiendo tenido el orgullo de ser la primera sede sudamericana del WCN con más de tres mil asistentes.

Tenemos el honor de contar entre nosotros con muchos de nuestros 31 presidentes, cuyas contribuciones siguen resonando y guiándonos y han trazado los caminos de nuestra sociedad.

A ellos y de parte de todos los que conformamos la SAN les agradecemos y reconocemos su trabajo continuo.

Comité de Honor ex presidentes de la Sociedad Argentina de Nefrología

Dr. Osvaldo Fustinoni (F), Dr. Víctor Miatello (F), Dr. Adalberto Goñi (F), Dr. Alfonso Ruiz Guiñazú (F), Dr. Oscar Morelli (F), Dr. David Gotlieb, Dr. Hernán Herrero, Dr. Hugo Puddú, Dr. Jorge Rodo (F), Dr. Luis Jost (F), Dra. Norma Zanetti, Dr. Luis Moledo (F), Dr. César San Martín, Dr. José Petrolito (F), Dr. Miguel Villalonga (F), Dr. Amilcar Challú (F), Dr. Pablo U. Massari, Dra. Elvira Arrizurieta (F), Dra. Elsa Piulats, Dr. César Agost Carreño (F), Dr. Oscar E. Alvarez, Dr. Miguel A. Nadal, Dr. Alberto Alles, Dr. Eduardo Dos Ramos Farias, Dr. Walter Douthat, Dra. Cristina Vallvé, Dr. Claudio Mascheroni, Dr. Bruno Lococo, Dr. Juan José Di Bernardo, Dr. Guillermo Rosa Diez, Dr. Carlos A. Bonanno.

PALABRAS FINALES

Realizar un evento científico en nuestra Argentina siempre propone ideas, desafíos e incertidumbres. Cuando comenzamos a pensar en la posibilidad de ser sede del **WCN24** nunca creímos que una pandemia sería el primer desafío por atravesar, pero nos demostró lo valiosos que somos, que podemos trabajar unidos por nuestros proyectos y objetivos y que cada desafío o dificultad es un trampolín a lograr lo mejor que podamos dar y hacer.

Cada día nos esforzamos por construir una sociedad moderna, dinámica, proactiva, inclusiva, equitativa, federal, eficiente y científicamente valorada, donde cada uno de nosotros juegue un rol protagónico, no importa de donde provenga o la edad que tenga, en la evolución y liderazgo de la nefrología argentina, con el objetivo de poder mejorar día a día la salud de nuestros pacientes haciendo visible lo invisible como es nuestro lema.

Nuevamente agradecemos a toda la comunidad que forma la **SAN**, a las comisiones nacionales y regionales pasadas que antepusieron cualquier individualismo a favor de la unión y creación de equipos de trabajo para poder realizar a lo largo de cuatro años, tres congresos nacionales, un congreso latinoamericano y lograr, por segunda vez en la historia de nuestra querida **SAN**, uno de los congresos mundiales con mayor éxito.

Ya pasado el **WCN 24** debemos sentirnos orgullosos por la tarea realizada, pudimos disfrutar de un congreso con excelente contenido científico, pero por, sobre todo, con espíritu de unidad, colaboración y amistad.

El 2025 nos encontrara nuevamente disfrutando en septiembre de un nuevo **CAN**.

Los esperamos a todos.

LOS INVITAMOS A VISITAR EL CANAL OFICIAL DE LA SAN

www.youtube.com/@sociedadargentinadenefrolo2545

Editorial

Premio Noemí Contino



EDITORIAL | PREMIO NOEMÍ CONTINO

En el marco de las actividades de la **Sociedad Argentina de Nefrología** llevada a cabo en el Congreso Mundial de la especialidad realizado en la ciudad de Buenos Aires en abril de 2024, se entregó el **Premio Noemí Contino** que representa la calidad humana de aquellos profesionales que tienen la capacidad de transmitir conocimientos inspirados en quien fuera una gran exponente de tal cualidad ejerciendo la formación continua de profesionales y colegas como una forma de vida.

Es un honor que, en esta oportunidad, el **Dr. Miguel Ángel Nadal** haya sido distinguido por todos sus colegas y alumnos pertenecientes a nuestra sociedad con tal distinción, porque realmente hace justicia a quien fue y es un gran mentor para muchos de nosotros.

Me complace haber sido quien entregó personalmente tal distinción, con la responsabilidad de representar a tantos concurrentes y residentes entre otros, que fuimos receptores de todo cuanto nuestro querido Miguel Nadal nos haya brindado a lo largo de tantos años. Y esta distinción no solo destaca su capacidad de enseñanza desinteresada y su generosidad intelectual, sino también su honestidad diaria en el ejercicio de la profesión que le permite dejar a lo largo de nuestra historia, una conducta intachable no solo en la atención del paciente, sino también como miembro activo y ex presidente de nuestra querida Sociedad.

Hoy nos encontramos en una situación difícil en materia profesional, donde carecemos de aspirantes a nuestra especialidad, no nos sentimos valorados como deberíamos y creemos que el compromiso de muchos ya no es el mismo, ha mutado en forma conjunta con una sociedad que muchas veces deja de lado la empatía para dar lugar al beneficio personal o de unos pocos, cargadas de egoísmos propios que impiden el desarrollo colectivo.

Por todo esto es importante distinguir a quienes conservan y promueven los valores como la educación y el correcto y honesto ejercicio profesional cada día de nuestras vidas.

Agradezco a la **Sociedad Argentina de Nefrología** por haberme permitido tal honor y al **Dr. Miguel Nadal** por todo lo que su generosidad me dio y por enseñarme cada día a sentir un gran orgullo por esta profesión.

Andrea Fabiana Sammartino

Revista Nefrología Argentina



Año 2024 | Volumen 22 | Nro. 1
ISSN 2591-278X

Premio Alfredo Lanari

**Evaluación del resultado de riñones
implantados del par descartado, en la
Provincia de Buenos Aires, Argentina.**

Autores: María Lucía Rosenberg, Agustin Yaneff, Gonzalo Manuel Ferradás, Margarita Paz Villafañe Tapia, Bruno Ezequiel Branca, Natalia Elizabeth Riera, Jorge Eduardo Toledo, Carlos Alberto Davio, Roxana Noemí Peroni, Elisabet Mónica Oddo, and Pablo Javier Azurmendi.

Premio Alfredo Lanari



PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD Y EQUILIBRIO HÍDRICO EN LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE (PQRAD): EL ROL DEL CONTENIDO URINARIO DE AMP_c TOTAL Y EN VESÍCULAS EXTRACELULARES

Autores:

María Lucía Rosenberg^{1, 2}, Agustin Yaneff³, Gonzalo Manuel Ferradás^{1, 2}, Margarita Paz Villafañe Tapia³, Bruno Ezequiel Branca^{1, 2}, Natalia Elizabeth Riera^{1, 2}, Jorge Eduardo Toledo^{1, 2}, Carlos Alberto Davio³, Roxana Noemí Peroni^{3, 4}, Elisabet Mónica Oddo^{1, 2} and Pablo Javier Azurmendi^{1, 2}.

1. Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina.

2. Instituto de Investigaciones Médicas, UBA - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (IDIM, UBA-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

3. Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA UBA CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

4. Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: rosenberg.maria@lanari.uba.ar ,Tel.: +54-11-5287-3906, Av. Combatientes de Malvinas 3150 Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Introducción:

Es de relevancia el papel del AMPc intracelular en el origen y la expansión de los quistes, está bien documentado y es el único objetivo terapéutico para mejorar la progresión de la PQRAD mediante el bloqueo del receptor V_2 de la ADH. Dado que el AMPc intracelular renal no es una medición factible, el AMPc en orina se ha convertido en un marcador sustituto asequible. Nuestro grupo, también descubrió una acción adicional del AMPc, como carga de vesículas extracelulares (VEs) urinarias. Sin embargo, no se dispone de información sobre la osmorregulación y la evolución natural del AMPc-VE en la PQRAD. Este estudio tiene como objetivo determinar cómo participa el contenido de AMPc total y/o en VEs en la progresión de la enfermedad y el equilibrio hídrico.

Métodos:

Se estudiaron catorce pacientes con PQRAD, sin tratamiento previo con antagonismo del receptor V_2 . La progresión de la PQRAD se evaluó mediante la TFG estimada (TFGe), el volumen renal total ajustado en función de la altura (VRT/a), y el equilibrio hídrico mediante el aclaramiento osmolar y de agua libre. Se recogió orina fresca de la mañana para el aislamiento de VEs mediante un método de centrifugación adaptado y se determinó el AMPc en VEs y total mediante un ensayo de radioligando competitivo. La creatinina (Cr) en plasma y orina se cuantificó mediante el método colorimétrico de picrato alcalino. Las osmolalidades (Osm) plasmáticas y urinarias se midieron mediante el método de descenso crioscópico.

Resultados:

Los niveles totales de AMPc/Cr y AMPc/Osm en orina fueron de $1,71 \pm 0,31$ pmol/mg y $3,25 \pm 0,61$ pmol/mOsm, respe. AMPc/Cr total se correlacionó positivamente con AMPc/Osm ($R=0,81$, $p < 0,002$). AMPc/Cr, pero no AMPc/Osm, total se correlacionó significativamente con TFGe ($R=0,65$, $p = 0,012$) y su cambio anual ($R=0,67$, $p = 0,008$), e inversamente con VRT/a ($R=0,57$, $p = 0,044$). El aclaramiento osmolar se correlacionó inversamente con el AMPc/Cr total ($R=-0,59$; $p=0,034$) y mostró una tendencia con el AMPc/Osm ($R=-0,52$; $p = 0,067$). El AMPc-VEs, prorratedo tanto por Cr como por Osm, mostraron un patrón bimodal con VRT/a, aumentando hasta ≈ 1 L/m y cayendo a tamaños más grandes.

Conclusiones:

Nuestros resultados demuestran que el AMPc total en orina se correlaciona con el aclaramiento osmolar y los marcadores de progresión de la PQRAD, mientras que su entrega extracelular por las VEs refleja las alteraciones de la arquitectura del órgano. Esta evidencia propone que el estudio del AMPc como biomarcador de la progresión de la enfermedad y su relación con el estado de hidratación podría sugerir su utilidad como prueba potencial para la respuesta al tratamiento con tolvaptán.

Palabras clave

Vesículas extracelulares urinarias; cistogénesis; progresión de la PQRAD; AMP cíclico; osmoregulación; balance hídrico.

DISEASE PROGRESSION AND WATER BALANCE IN ADPKD: THE ROLE OF TOTAL AND EXTRACELLULAR VESICLE cAMP CONTENTS IN URINE

ABSTRACT

Background:

The pivotal role of intracellular cAMP on cyst origin and expansion is well documented and is the unique therapeutic target to ameliorate the ADPKD progression through blockage of V2 receptor to ADH. Since renal intracellular cAMP is not a feasible measurement, urine cAMP has become an affordable surrogate marker. Our group also unraveled an additional cAMP location as a cargo of urinary extracellular vesicles (EVs). However, information about cAMP-EV on osmoregulation and natural evolution in ADPKD is unavailable. This study aims to determine how total- and/or EV-cAMP content participates in disease progression and water balance.

Methods:

Fourteen ADPKD patients, naïve to V2 receptor antagonism treatment were studied. ADPKD progression was evaluated by both estimated GFR (eGFR) and height-adjusted total kidney volume (htTKV), and water balance by osmolar and free water clearances. Fresh morning urine was collected for EV isolation by an adapted centrifugation method and determined EV- and total- (the sum of free available and EV content)-cAMP by competitive radioligand assay. Plasma and urine creatinine (Cr) were determined by the alkaline picrate colorimetric method. Plasma and urine osmolalities were measured by the freezing point decrease method.

Results:

Urine total cAMP/Cr and cAMP/Osm levels were 1.71 ± 0.31 pmol/mg and 3.25 ± 0.61 pmol/mOsm, respectively. Total cAMP/Cr positively correlated with cAMP/Osm ($R=0.81$, $p < 0.002$). Total cAMP/Cr, but not cAMP/Osm, significantly correlates with eGFR ($R=0.65$, $p = 0.012$) and its annual change ($R=0.67$, $p = 0.008$), and inversely correlated to htTKV ($R= 0.57$, $p = 0.044$). Osmolar clearance inversely correlates with total cAMP/Cr ($R=-0.59$; $p=0.034$) and tendency with total cAMP/Osm ($R=-0.52$; $p = 0.067$).

The cAMP-EVs, prorated by both Cr and Osm, showed a bimodal pattern with htTKV, increasing to ≈ 1 L/m and falling at larger sizes.

Conclusions:

Our results demonstrate that urine total cAMP correlates with clearance osmolar and progression markers, whereas its extracellular delivery by EVs reflects the architectural disturbances of the organ. This evidence proposes the study of cAMP as a biomarker of disease progression. At the same time, its relationship with hydration status could suggest its utility as a potential test for the tolvaptan treatment response.

KEYWORDS:

Urine extracellular vesicles; cystic growth; ADPKD progression; cyclic AMP; osmoregulation; water balance.

Introducción

La poliquistosis renal autosómica dominante (ADPKD, por sus siglas en inglés) es una enfermedad caracterizada por una progresión a insuficiencia renal crónica terminal que varía entre pacientes y no puede pronosticarse con precisión. En 2022, se estimó que al sistema de salud argentino le costó 2.150 millones de dólares atender, con diálisis o trasplante, a 1,7 millones de pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) [1]. La ADPKD es un desorden genético contenido en el listado de enfermedades poco frecuentes del ministerio de salud (Resolución 641/2021) sin embargo, es la cuarta causa de ERCT. Respecto de la evolución, luego de una larga fase donde el filtrado glomerular se mantiene dentro del rango normal, este cae abruptamente y sin pausa, llegando a ERCT a los 50-60 años en más del 50% de los casos [2]. Los efectos de la enfermedad en estos pacientes son devastadores en lo individual, familiar, social y económico. Hasta el momento, no es posible pronosticar con precisión su progresión en etapas tempranas. Por este motivo nuestro grupo se ha abocado a la búsqueda de posibles marcadores de progresión que puedan resolver estas cuestiones. En este contexto, se conoce que el defecto genético en los genes PKD1 o PKD2 heredado produce alteraciones en sus respectivos productos proteicos (policistinas 1 o 2), los cuales ya no pueden regular correctamente la homeostasis Ca^{++} intracelular, disminuyendo sus depósitos y ocasionando la formación de quistes y su subsecuente expansión [3]. Esta disminución en el Ca^{++} estimula la vía del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) a través de estimulación de las adenilato-ciclasas (AC) e inhibición de las fosfodiesterasas (PDE), procesos en los que se produce y degrada el AMPc, respectivamente. Diversos estudios han demostrado que los parámetros clásicos de progresión en ADPKD se correlacionan con la excreción urinaria de AMPc y han sido explorados en estudios observacionales y ensayos clínicos, demostrando que sus niveles disminuyen a medida que cae el filtrado glomerular y el volumen renal aumenta [4], [5]. La variabilidad en la progresión cobró mayor importancia cuando se hizo necesario clasificar a los pacientes respecto de su elegibilidad para el tratamiento con inhibidores del receptor V_2 de vasopresina (tolvaptán), el cual es el primer y único tratamiento aprobado en la actualidad que demostró enlentecer la progresión de la enfermedad, pero aún no existe un parámetro de monitoreo o de prevención de eventos adversos.

El AMPc intracelular es un segundo mensajero involucrado en la proliferación de las células quísticas e instauración del flujo transepitelial de agua y solutos al espacio intraquístico. Es así que mediante el AMPc se estimula la proteína quinasa A que activa la vía B-Raf/MEK/ERK por lo cual las células quísticas entran en proliferación (Fig.1). En su turno, esta quinasa propicia la secreción transepitelial de agua y solutos hacia la luz del quiste por medio de la secreción de cloruro dependiente del canal regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística [6], [7]. Este mismo mecanismo es el responsable en la reabsorción de agua libre a través del eje arginina vasopresina (AVP) – receptor V_2 (Avpr2) – acuaporina 2 (AQP2) en los segmentos distales de la nefrona normal. La osmorregulación está alterada en pacientes ADPKD, tienen disminuida la capacidad de concentración urinaria en edades jóvenes y la osmolalidad plasmática es mantenida dentro de un rango normal a costa de niveles altos de AVP [8]. Al analizar este defecto de concentración de orina con más detalle, se observó que se trataba de un defecto de concentración selectivo de urea debido a alteración de la arquitectura medular por la presencia de quistes, reduciendo la

eficiencia del intercambio a contracorriente de urea [9]. Sobre la base del papel del AMPc en la progresión de los quistes y su relación con la AVP, se recomienda una ingesta hídrica 3 lt, y se debe enfatizar la importancia de la ingesta dietética de sodio y proteínas para garantizar la excreción de agua libre [8]. Esta fuente de producción de AMPc ha sido vital en la búsqueda de posibles blancos terapéuticos, logrando ajustar la posibilidad de tratamiento a través de la inhibición de Avpr2 con tolvaptán, el cual demostró mitigar el crecimiento quístico y el consiguiente agrandamiento del riñón mediante la disminución de la producción de AMPc intracelular, en un modelo murino de enfermedad poliquística [9]. Ensayos clínicos posteriores confirmaron el efecto beneficioso en pacientes con ADPKD, convirtiéndose en el único tratamiento disponible para enlentecer el crecimiento de los quistes y la caída de la función renal en pacientes con rápida progresión de la enfermedad [10].

De esta compleja interacción entre los mecanismos de control de la cystogénesis/expansión quística y la osmorregulación surge la necesidad de refinar y caracterizar el rol de cada proceso en la evolución de la enfermedad. Al momento, no hay suficiente evidencia sobre este abordaje, el cual reviste suma importancia para conocer los alcances del AMPc como marcador precoz de su progresión.

Las VEs son estructuras de membrana lipídica que se desprenden de todos los tipos celulares que participan en la comunicación célula-célula. En este sentido, se propone que las VEs participen en la “detección remota” y tráfico de información intercelular. El término VE incluye principalmente exosomas (50 - 100 nm de diámetro), microvesículas (100 - 1000 nm) y cuerpos apoptóticos (1 - 5 µm) (Fig.2) [11]. Se liberan desde la membrana plasmática de casi todas las células de los mamíferos. Cada vez hay más evidencia sobre la participación de las VEs en el mantenimiento de la homeostasis y en diferentes procesos patológicos [12]. Existe información sobre la participación del contenido de VEs en la patogenia de ADPKD [13], la cystogénesis [14] y el crecimiento quístico [15]. Aunque se ha relacionado la proliferación de células quísticas con un nivel elevado de AMPc intracelular [6], poco se ha explorado si la entrega de célula a célula de este segundo mensajero. Recientemente, hemos hallado al AMPc como cargo de las vesículas extracelulares (VEs) y tiene un papel en crecimiento quístico y la disminución de la función renal [16].

Hipótesis y objetivo

La hipótesis de trabajo es que los niveles de AMPc total y en VEs acompañan las fluctuaciones en los marcadores clínicos principales (función y tamaño renal) en estadios avanzados de la ADPKD, por lo cual pensamos que, su estudio en conjunto con los analitos aquí propuestos, aportarán nuevos marcadores para seguir su progresión temprana.

Nos planteamos estudiar el perfil de AMPc en orina y VEs como posibles marcadores de progresión teniendo en consideración que los mecanismos de concentración urinaria regidos por la AVP son posibles procesos que regulen el AMPc intracelular, lo cual clarificaría su análisis. En resumen, el objetivo es determinar cómo participa el contenido de AMPc total y/o en VEs urinarias en el balance de agua y la progresión de la ADPKD. Además, es de destacar que, el aislamiento de estos, parte de una muestra (primera orina de la mañana) de fácil acceso y no invasiva por lo cual alienta aún más su estudio como posibles marcadores de progresión.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Los pacientes con ADPKD fueron reclutados en el Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari de la Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. Este estudio es parte de un protocolo observacional, unicéntrico y longitudinal [16-18] que fue aprobado por el Comité de Ética institucional y cada sujeto dio su consentimiento informado por escrito. Para este estudio transversal se incluyeron pacientes adultos con un diagnóstico positivo independiente del estado de la presión arterial y ausencia de proteinuria manifiesta, que asistieron a la visita anual regular de abril a diciembre de 2022. La ADPKD se diagnosticó mediante ecografía según criterios establecidos [19,20], características clínicas y antecedentes familiares [20,21]. Para excluir otras posibles causas modificadoras, no relacionadas con la evolución natural de la enfermedad, en los niveles de AMPc en orina, se establecieron como criterios de exclusión cualquier otra enfermedad renal concomitante que influyen en la capacidad de concentración de orina distintas de la ADPKD (p. ej., diuréticos, litio, diabetes mellitus, infección o embarazo) y el tratamiento con antagonista del receptor V_2 .

Los parámetros clínicos y bioquímicos evaluados para cada participante fueron: antropométricos, presión arterial, registros de medicación y tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) por creatinina plasmática, volumen renal total (VRT), proteína total, creatinina, sodio y urea en orina. Medimos el contenido de AMPc total y en VEs a partir de una muestra de la primera orina de la mañana. Además, los parámetros clínicos se compararon con los niveles de AMPc total y en VEs para encontrar su asociación con la progresión de la enfermedad.

Registros de Pa

Se obtuvieron en consultorio mediante un esfigmomanómetro aneroide (Durashock Ds-44 Adult, Welch Allyn®, NY, EE. UU.) antes de desayunar, fumar o consumir cafeína, como describimos anteriormente [16-18]. Se utilizó el promedio de la segunda y tercera medición.

VRT: Se calculó utilizando la ecuación del elipsoide [16,18] tomando las dimensiones de largo, ancho y grosor de cada imagen de riñón adquirida con el escáner de tomografía computarizada Aquilion 16 (Toshiba, Japón) o resonancia magnética, y se expresó como VRT ajustado en altura (VRT/a) para comparaciones adicionales.

Recolección de muestras de orina y sangre

Se realizó una recolección de orina de 24 hs y otra fresca de la mañana, y una extracción de sangre con heparina sódica como anticoagulante y se almacenó a 4°C para uso inmediato o a -80 °C para períodos más prolongados. Además, se separó una alícuota de la muestra de orina fresca de la mañana para realizar el aislamiento de las VEs. La muestra de orina fresca con resultados microscópicos anormales en sedimento se descartó, como se describió anteriormente [16-18].

Aislamiento de VEs urinarios

El método de referencia para el aislamiento de VEs es la ultracentrifugación a $200.000 \times g$ durante 1 hora a 4°C, un método que actualmente no es accesible para los laboratorios clínicos. Por lo tanto, los aislamos de las muestras de primera orina de la mañana mediante un método de centrifugación adaptado, igualando el tiempo y la velocidad ($50.000 \times g$ durante 4 h a 4 °C) siguiendo los criterios actuales para la recolección, el procesamiento de almacenamiento y la normalización descritos por la Urine Task Force de la Subcomité de Rigor y Estandarización de la Sociedad Internacional de Vesículas Extracelulares (ISEV) [21]. Se procesaron alícuotas de orina de 50 ml recogidas en recipientes estériles con dos pasos de centrifugación para eliminar fragmentos celulares y células apoptóticas, así con el desagregado de VEs se le combinó con Ditiotreitól (DTT) 200 mg/mL y una filtración con una membrana de polietersulfona de 0,22 μm de diámetro. Luego, la orina pretratada se centrifugó a $50.000 \times g$ durante 4 horas a 4 °C con una centrífuga de mesa refrigerada de alta velocidad (Neofuge 23R, Heal Force, Shanghai Lishen Scientific Equipment Co. Ltd., China) (Figura 3). El sobrenadante se descartó y el sedimento final del método de centrifugación adaptada (FPCM) se reconstituyó con soluciones apropiadas para los análisis posteriores y almacenados a 4 °C para uso inmediato o a -80 °C para períodos más prolongados, según lo recomendado [16].

Caracterización de las VEs urinaria

Se caracterizaron según el tamaño, la forma, el contenido y marcadores de membrana proteica. Los métodos de dispersión dinámica de luz (DLS) y microscopía electrónica de transmisión (TEM) determinaron la complejidad y el tamaño de las partículas, respectivamente. DLS se realizó utilizando un escáner Zetasizer Nano ZS90 (Malvern Pananalytical Ltd, Reino Unido). La TEM se realizó con Zeiss EM 109T (grupo Zeiss,

Oberkochen, Alemania). La identificación del marcador de membrana de exosomas se realizó mediante citometría de flujo utilizando un anticuerpo de ratón CD63 antihumano marcado con FITC (BD Pharmingen, BD Bioscience, CA, EE. UU.) en un citómetro de flujo FACS Canto II (Becton Dickinson Biosciences, CA, EE. UU.). Los datos del histograma se analizaron y expresaron como porcentaje de partículas positivas a CD63 restando la señal del isotipo de control respectivo. Se determinó el marcador renal de exosomas AQP2 a nivel proteico y de ARNm mediante Western blot y PCR cuantitativa previa retrotranscripción reversa del ARN total, respectivamente, extraído de los FPMC en sus respectivos buffers de lisis (Fig.4) [16].

Determinación de creatinina y proteínas totales: La creatinina se determinó mediante el método colorimétrico de picrato alcalino en muestras de plasma y orina. La proteína urinaria total se determinó con un método colorimétrico cuantitativo basado en el uso de rojo de pirogalol (Proti U/LCR, laboratorio Wiener, Argentina). La determinación de creatinina, proteínas totales y albúmina se llevó a cabo como se describió anteriormente [16-18].

Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe): se utilizó la fórmula MDRD de 4 variables utilizando valores de creatinina plasmática como se describió anteriormente [16-18].

Osmolalidad plasmática y urinaria

La determinación se realizó por método de descenso crioscópico mediante el equipo "Osmomat 3000", según protocolo de rutina, incluyendo los controles de calidad internos y externos disponibles en nuestro laboratorio y se expresó como mOsm/kg H₂O. Utilizando los valores de plasma y orina de 24hs se estimó el balance hidroelectrolítico calculando el clearance osmolar [$Cl_{osm} = (Osm_{or} \times V_{or}) / Osm_{pl}$] y el clearance de H₂O libre [$Cl_{H_2O} = V_{or} - Cl_{osm}$].

Determinación de sodio y urea en plasma y orina

El manejo de sodio ingerido es la fuerza directriz más importante en la excreción o reabsorción de solutos a nivel renal, el cual puede determinarse con la excreción pura y fraccional del electrolito, respectivamente. Por su parte, el clearance de urea [$Cl_{urea} = (Urea_{or} \times V_{or}) / Urea_{pl}$] se determinó por el método de ureasa cinético. La ingesta de proteínas [Ingesta proteica = $6,25 \times (N_{or} + 0,031 \times \text{peso} + \text{proteinuria})$] se estimó a través del nitrógeno ureico (N_{or}) con los valores de urea en orina/día, para estimar el efecto de la ingesta proteica, y la posible alteración en los mecanismos de concentración urinaria en la progresión de la enfermedad.

Determinación de AMPc: Se realizó mediante un ensayo de unión competitiva a la proteína quinasa específica (PKA) [26]. Brevemente, se añadió 1 ml de etanol absoluto a una muestra de orina o FPCM previamente disuelta en PBS. Luego se evaporó el alcohol para concentrar AMPc y se resuspendió en Tris/HCl 50 nM (pH 7,4) y BSA al 0,1% para la determinación de AMPc. El contenido de AMPc se determinó mediante competencia de [³H]AMPc por PKA. El ensayo permite medir el AMPc dentro de una curva estándar en un rango de 0,05 a 25 pmol/ml dentro de un límite de cuantificación de 0,1 pmol/ml [16]. El contenido de AMPc se expresó como nmol por g de creatinina o por mOsmol/Kg H₂O.

Procedimientos estadísticos

Se utilizó el paquete de software GraphPad Prism versión 8.0.2 (software GraphPad, MA, EE. UU.). La normalidad se comprobó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Como la mayoría de las variables cuantitativas tenían una distribución normal, se utilizó ANOVA o la prueba T de Student no apareada (con correcciones de Welch si era necesario) para evaluar las diferencias entre los grupos. Se utilizó la prueba de regresión de Pearson para analizar las asociaciones entre el AMPc urinario y los parámetros de progresión (es decir, TFG_e, VRT/a y sus cambios temporales) o los de osmorregulación/balance de agua. Se consideró una diferencia significativa a un valor de p inferior a 0.05.

Resultados

Se estudiaron 14 pacientes con ADPKD con edad de 44 ± 2 años y predominio del género femenino (10 de 14) con enfermedad renal crónica moderada (TFG_e: 58 ± 8 ml/min/1,73 m²), aumento de VRT/a ($0,95 \pm 0,15$ L/m) y presión arterial normal (126 ± 3 y 75 ± 2 mmHg para los valores de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente), en su mayoría (10/14 pacientes) en tratamiento con antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Ingesta proteica fue de $0,92 \pm 0,36$ g/kg/día, ingesta de NaCl de $3,30 \pm 2$ g y diuresis de $2,6 \pm 0,77$ L/día. Las osmolalidades en plasma y orina (24 h) fueron $288 \pm 1,9$ y $406 \pm 54,8$ mOsm/Kg H₂O, respectivamente; y los clearances osmolar y de agua libre fueron $2,4 \pm 0,27$ y $-0,6 \pm 0,30$ ml/min. Los niveles totales de AMPc/Cr y AMPc/Osm en orina fueron $1,71 \pm 0,31$ pmol/mg y $3,08 \pm 0,59$ pmol/mOsm Kg H₂O, respectivamente.

El AMPc/Cr total se correlacionó positivamente con el AMPc/Osm (Fig. 5A). El AMPc total/Cr, pero no el AMPc total/Osm, se correlacionó directamente con TFG_e ($R = 0.65$, $p = 0.012$, $n = 14$) e indirectamente con su cambio anual ($R = -0.67$, $p = 0.008$, $n = 14$). En el mismo sentido, el AMPc total/Cr, pero no el AMPc/Osm, se relacionó negativamente con el aumento del VRT/a ($R = -0.57$, $p = 0.04$, $n = 14$).

El AMPc/Cr se correlacionó inversamente con el CI osmolar ($R = -0.59$, $p = 0.034$) y el AMPc/Osm mostró una tendencia aunque no alcanzó significación estadística ($R = 0,52$; $p = 0,067$) (Fig. 5 B). Los clearances de agua libre y osmolar no se correlacionaron con TFG_e y VRT/a.

El AMPc-VE, prorratedos tanto por Cr ($4,8 \pm 4$ umol/g Cr) como por Osm ($8,5 \pm 8,4$ nmol/mOsm), mostraron un patrón bimodal con VRT/m, aumentando a ≈ 1 L/m y cayendo en tamaños más grandes (Fig 5C). No se correlacionó con TFG_e.

Discusión

Los resultados actuales demuestran que la excreción urinaria de AMPc se correlaciona con los principales marcadores de progresión de ADPKD y, a su vez, el patrón de AMPc-VEs podría reflejar la alteración de la arquitectura del órgano. El AMPc intracelular ha sido implicado en la enfermedad, ya que la estimulación de la proliferación de células epiteliales y la secreción de líquido transepitelial promueve el crecimiento del quiste renal. Nuestro estudio muestra que estos procesos se podrían reflejar en la secreción urinaria del mismo, involucrando a la vehiculización por VEs como un posible mecanismo de acción del AMPc.

Teniendo en cuenta el conjunto de los datos obtenidos, nuestra hipótesis es que ante la sobreproducción de AMPc de las células quísticas, el AMPc en VEs aumenta a medida que el riñón crece. Este fenómeno

puede verse reflejado mediante la medición urinaria de AMPc en VEs, hasta que los quistes se separan del árbol tubular que las transportaba hacia la vía excretora urinaria (Fig. 6) [16].

La tasa de filtración glomerular y el deterioro renal ya se han asociado con el AMPc en orina, principalmente asociado con la alteración de la capacidad de concentración y/o la respuesta del eje $Avpr2$ /AQP2 de vasopresina a los cambios de osmolalidad en la enfermedad renal crónica y la ADPKD [22]. Nuestros resultados concuerdan con que el AMPc total se relaciona con la TFGe y VRT/a. A su vez encontramos una relación entre AMPc/Cr y clearance osmolar, interpretando que a mayor cantidad de osmolitos depurados menor AMPc/Cr por lo cual, su valor, nos permitiría tener un indicio de su participación en la capacidad de concentración. Por otra parte, el perfil de AMPc-VE encontrado en nuestro estudio apoya la postulación que el efecto de la resistencia a la ADH está relacionada al aumento progresivo del tamaño renal y, en consecuencia, al cambio de su arquitectura. [22].

Analizando la ingesta de NaCl y proteínas, nuestros pacientes cumplieron con los requerimientos recomendados por la bibliografía manteniendo la osmolalidad plasmática dentro parámetros normales. Sin embargo, presentaron clearance de agua libre negativo, dando indicio que se reabsorbe más agua de la que puede depurar a nivel tubular, por lo cual el riñón debe concentrar la orina. Para ello, debe insertar AQP2 en respuesta al estímulo de la ADH para conservar toda el agua, excretar la carga filtrada de Na^+ y Cl^- y tener intacto el mecanismo contracorriente y la hipertonicidad medular renal. Es reconocido que la ADPKD está asociada a una osmorregulación defectuosa. Se ha sugerido una resistencia periférica a la ADH, potencialmente explicada por lesiones quísticas que afectan el gradiente osmótico intersticial que impulsa la reabsorción de agua. En un estudio se observó que, aunque los niveles basales de ADH plasmática fueron similares en los pacientes con ADPKD y controles, la relación entre la osmolalidad plasmática y la ADH, obtenida después de la privación de agua, se redujo gravemente en los pacientes con ADPKD. Esta observación sugiere que los pacientes tienen un defecto que altera la liberación de ADH en respuesta al aumento de la osmolalidad [23]. Por lo tanto, en un intento de explicar nuestros resultados, los osmolitos activos (Na^+ y proteínas) están dentro de sus valores adecuados lo cual nos podría dar indicios de que el mecanismo de concentración podría estar alterado. Sin embargo, no es del todo concluyente ya que aún no tenemos resultados sobre la medición de ADH en sangre (o coceptina como su subrogante). La continuación de este análisis está en proceso.

En conclusión, estos avances abren perspectivas interesantes, no sólo para la comprensión de la cystogénesis y la evolución de los quistes, sino también para cuestiones más básicas relacionadas con los componentes de la osmorregulación, las vías celulares reguladas por la ADH y el AMPc. Nuestra evidencia propone el estudio del AMPc como biomarcador de la progresión de la enfermedad, y nuevos mecanismos intervinientes. A su vez, su estudio en función del estado de hidratación provee valiosa información acerca del entrecruzamiento de la vía de osmorregulación con la cystogénesis, lo que podría sugerir su utilidad para la respuesta al tratamiento con tolvaptán.

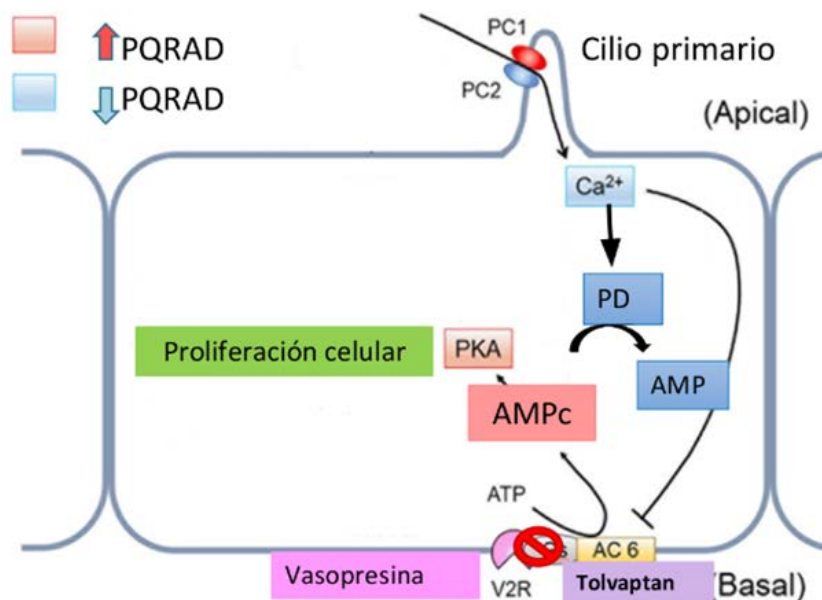
Referencias

1. J. Edelstein, "Análisis de rutina: la oportunidad perdida en la detección de enfermedad renal." Accessed: Nov. 27, 2023.
2. K. A. Franz and F. C. Reubi, "Rate of functional deterioration in polycystic kidney disease," *Kidney Int*, vol. 23, no. 3, pp. 526–529, Mar. 1983, [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1983.51>
3. F. M. Ferreira, E. H. Watanabe, and L. F. Onuchic, "Polycystins and Molecular Basis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease," in *Polycystic Kidney Disease*, X. Li, Ed., Brisbane (AU): Codon Publications, 2015, pp. 139–167. doi: 10.15586/codon.pkd.2015.ch7.
4. K. R. Hallows et al., "Association of Baseline Urinary Metabolic Biomarkers with ADPKD Severity in TAME-PKD Clinical Trial Participants," *Kidney360*, vol. 2, no. 5, pp. 795–808, May 2021, doi: 10.34067/KID.0005962020.
5. A. L. Messchendorp et al., "Association of plasma somatostatin with disease severity and progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease," *BMC Nephrol*, vol. 19, no. 1, p. 368, Dec. 2018, doi: 10.1186/s12882-018-1176-y.
6. F. A. Belibi et al., "Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells," *Kidney Int*, vol. 66, no. 3, pp. 964–973, Sep. 2004, doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00843.x.
7. D. P. Wallace, "Cyclic AMP-mediated cyst expansion," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, vol. 1812, no. 10, pp. 1291–1300, Oct. 2011, doi: 10.1016/J.BBADIS.2010.11.005.
8. L. Bankir and D. G. Bichet, "An early urea-selective urine-concentrating defect in ADPKD," *Nat Rev Nephrol*, vol. 8, no. 8, pp. 437–439, Aug. 2012, doi: 10.1038/nrneph.2012.139.
9. V. H. Gattone, R. L. Maser, C. Tian, J. M. Rosenberg, and M. G. Branden, "Developmental expression of urine concentration-associated genes and their altered expression in murine infantile type polycystic kidney disease," *Dev Genet*, vol. 24, no. 3–4, pp. 309–318, Jan. 1999, doi: 10.1002/(SICI)1520-6408(1999)24:3/4<309::AID-DVG14>3.0.CO;2-5.
10. M. V. Irazabal et al., "Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: A simple model for selecting patients for clinical trials," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 26, no. 1, pp. 160–172, 2015, doi: 10.1681/ASN.2013101138.
11. B. György et al., "Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles," *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 68, no. 16, pp. 2667–2688, Aug. 2011, doi: 10.1007/s00018-011-0689-3.
12. G. van Niel, D. R. F. Carter, A. Clayton, D. W. Lambert, G. Raposo, and P. Vader, "Challenges and directions in studying cell–cell communication by extracellular vesicles," *Nat Rev Mol Cell Biol*, vol. 23, no. 5, pp. 369–382, 2022, doi: 10.1038/s41580-022-00460-3.
13. G. Pocsfalvi, D. A. A. Raj, I. Fiume, A. Vilasi, F. Trepiccione, and G. Capasso, "Urinary extracellular vesicles as reservoirs of altered proteins during the pathogenesis of polycystic kidney disease,"

- Proteomics Clin Appl*, vol. 9, no. 5–6, pp. 552–567, Jun. 2015, doi:10.1002/prca.201400199.
14. V. Carotti et al., “Extracellular vesicles contribute to early cyst development in autosomal dominant polycystic kidney disease by cell-to-cell communication,” *The FASEB Journal*, vol. 37, no. 7, p. e23006, Jul. 2023, doi: <https://doi.org/10.1096/fj.202300490R>.
 15. H. Ding, L. X. Li, P. C. Harris, J. Yang, and X. Li, “Extracellular vesicles and exosomes generated from cystic renal epithelial cells promote cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease,” *Nat Commun*, vol. 12, no. 1, p. 4548, Jul. 2021, doi: 10.1038/s41467-021-24799-x.
 16. M. L. Rosenberg et al., “Total and Extracellular Vesicle cAMP Contents in Urine Are Associated with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) Progression,” *Life*, vol. 13, no. 9, p. 1817, Aug. 2023, doi: 10.3390/life13091817.
 17. P. J. Azurmendi et al., “Early renal and vascular changes in ADPKD patients with low-grade albumin excretion and normal renal function,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 24, no. 8, pp. 2458–2463, Aug. 2009, doi: 10.1093/ndt/gfp136.
 18. M. F. Martínez et al., “Co-Inheritance of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Naevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome: Effects on Renal Progression,” *Nephron*, vol. 140, no. 4, pp. 282–288, Oct. 2018, doi: 10.1159/000490771.
 19. D. Ravine, L. Sheffield, D. M. Danks, R. N. Gibson, R. G. Walker, and P. Kincaid-Smith, “Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1,” *The Lancet*, vol. 343, no. 8901, pp. 824–827, Apr. 1994, doi: 10.1016/S0140-6736(94)92026-5.
 20. V. E. Torres, P. C. Harris, and Y. Pirson, “Autosomal dominant polycystic kidney disease,” *Lancet*, vol. 369, no. 9569, pp. 1287–301, Apr. 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)60601-1.
 21. U. Erdbrügger et al., “Urinary extracellular vesicles: A position paper by the Urine Task Force of the International Society for Extracellular Vesicles,” *J Extracell Vesicles*, vol. 10, no. 7, May 2021, doi: 10.1002/jev2.12093.
 22. Devuyst, O., & Torres, V. E. (2013). Osmoregulation, vasopressin, and cAMP signaling in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 22(4), 459–470. doi:10.1097/mnh.0b013e3283621510.
 23. Olesen, E. T. B., & Fenton, R. A. (2021). Aquaporin 2 regulation: implications for water balance and polycystic kidney diseases. *Nature Reviews Nephrology*. doi:10.1038/s41581-021-00447-x.

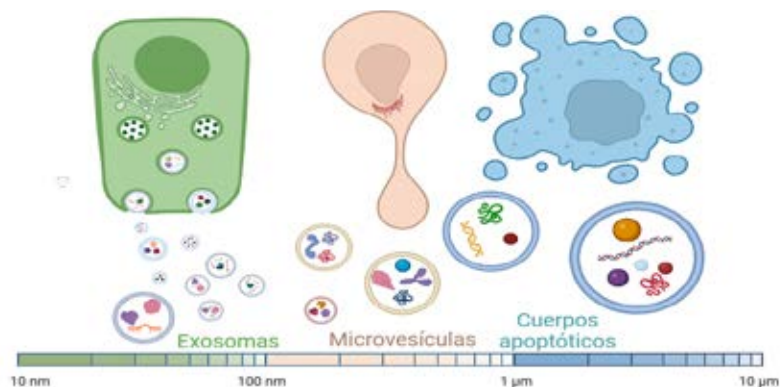
Fuguras:

Figura 1. Vías del calcio (Ca^{2+}) y adenosin monofosfato cíclico (AMPc) intracelular.



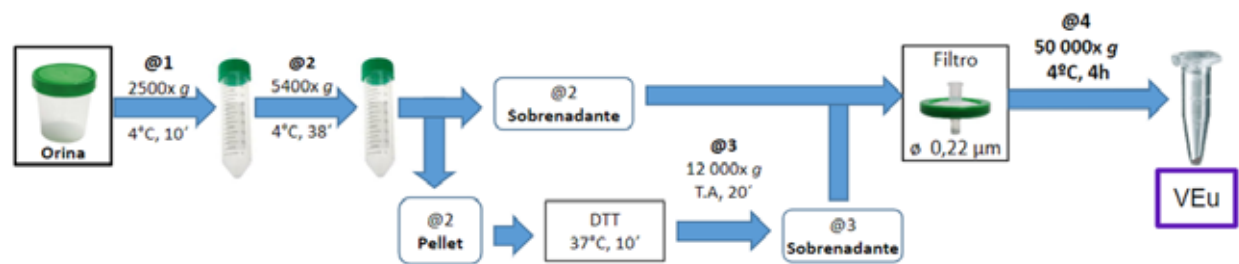
PC1 y PC2: policistinas 1 y 2; PD: fosfodiesterasa; PKA: proteína quinasa A; AMP: adenosin monofosfato; ATP: adenosin trifosfato; Gs: proteína G estimuladora; AC6: adenilato ciclasa 6; y V2R: receptor de vasopresina tipo 2.

Figura 2: Esquema comparativo del tamaño y composición de las diferentes clases de vesículas extracelulares.



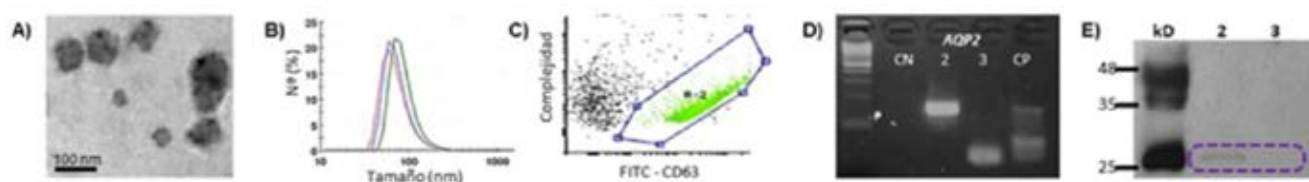
Publicado en Adelantos destacados en la revista Medicina (Buenos Aires). Se reproduce con la autorización de la misma.

Figura 3: Método de aislamiento de vesículas extracelulares (VEs) por centrifugación adaptado.



DTT: ditiotreitól; T.A.: temperatura ambiente. Adaptado de ref. [16].

Figura 4: Caracterización de vesículas extracelulares (VEs)



Las partículas obtenidas por el método de centrifugación adaptado se caracterizaron como VEs mediante microscopía electrónica (A); barrido dinámico de luz (B); citometría de flujo con marcación para CD63 (C, área R-2 en verde) y detección de ARNm y proteína de AQP2, un marcador de VEs urinarias (D y E, respectivamente) en pool de muestras urinarias de controles (n=2) y de pacientes ADPKD (n=3). Los productos de PCR en tiempo real (D) y la banda electroforética en el Western blot (E) para AQP2 mostraron las bandas esperadas de 146 pb y de ~29 kD en las muestras control, respectivamente. En (D), CN: control negativo; CP: control positivo y * indica banda de 100 pb. Adaptado de ref. [16].

Figura 5: Relación entre el AMPc urinario total prorratedo por creatinina (AMPc/Cr, nmolAMPc/g Cr) con el prorratedo por osmolalidad (AMPc/Osm, nmol AMPc/mOsm Kg H2O) (A). El AMPc/Cr se y el AMPc/Osm relacionado con el CI osmolar (B). Relación entre el contenido de AMPc en vesículas extracelulares (VEs) urinarias prorratedo por creatinina (AMPc/Cr) y por osmolalidad (AMPc/Osm) con el volumen renal total ajustado por altura (VRT/a) (C).

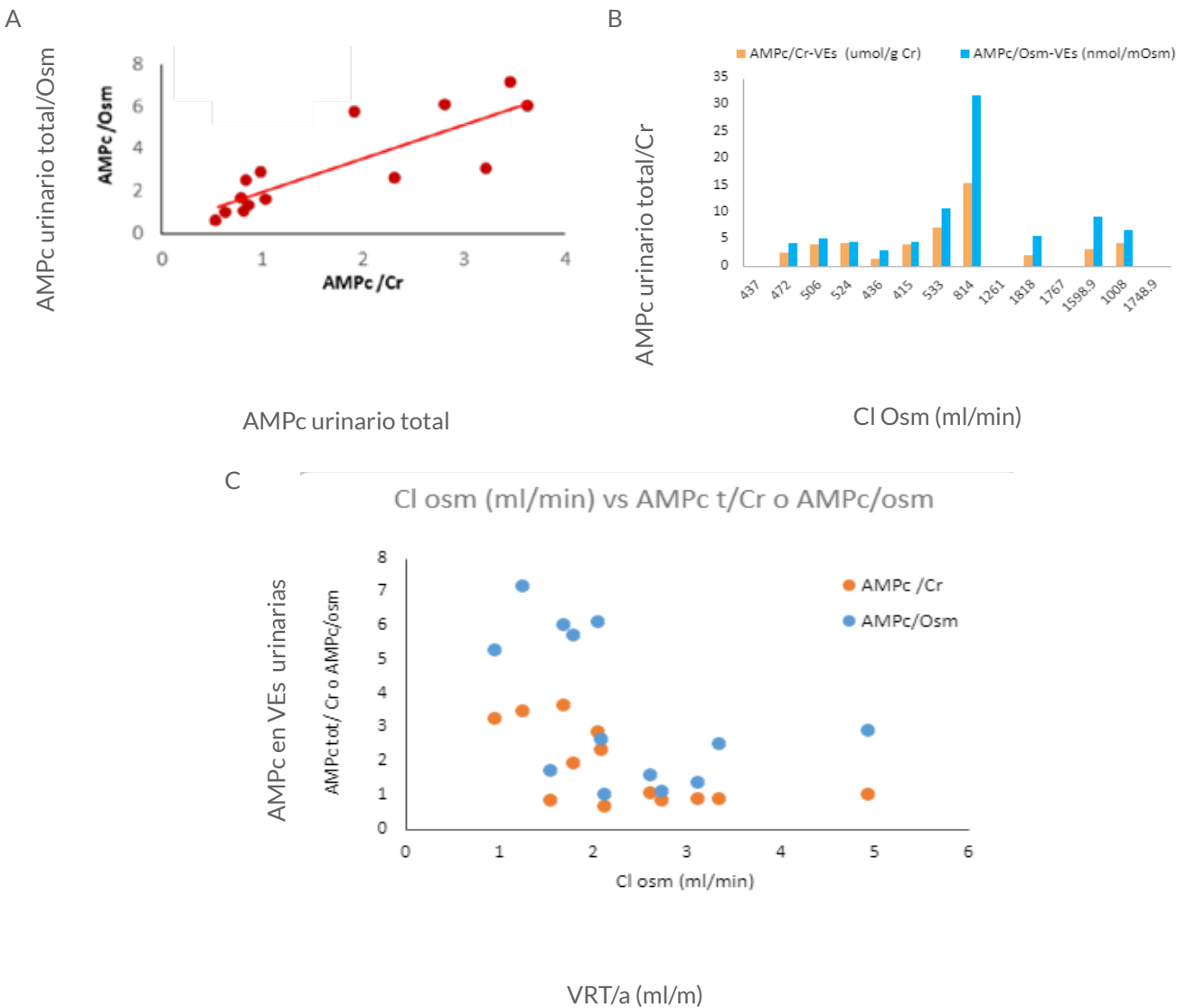


Figura 6: Diagrama del mecanismo propuesto para la excreción urinaria de AMPc en la progresión de la ADPKD. En el panel superior se esquematiza la evolución temporal de la enfermedad con el aumento del tamaño renal y empeoramiento de la función renal.

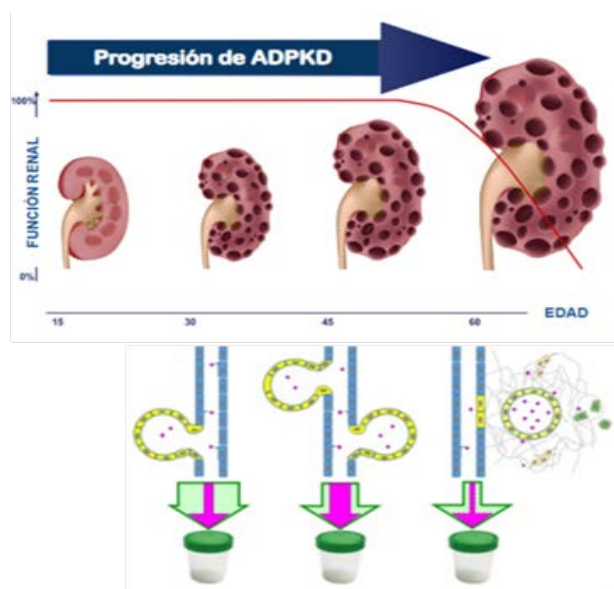


Fig. 5 Diagrama esquemático que ilustra el mecanismo propuesto de excreción urinaria de AMPc-VEs en la progresión de la ADPKD.

Células epitelio tubular normal (células celestes), células quísticas (células amarillas), AMPc en vesículas extracelulares (círculos fucsias), excreción urinaria de AMPc total (flechas verdes) y en vesículas extracelulares (flechas fucsias). Adaptado de ref. [16].

Revista Nefrología Argentina

Revista Nefrología Argentina
Año 2024 | Volúmen 22 | Nro. 1
ISSN 2591-278X



Premio Víctor Miatello

Evaluación del resultado de riñones
implantados del par descartado, en la
Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Autores: Petrone H; Rial M; Ciappa M;
Schiavelli R; Raimondi C; Dipietrantonio S;
Aleman S; Soler Pujol G; Raffaele P; Gonzales
I; Novoa P; Prado R; Coccia P; Fragale G;
Leone F.

Premio Victor Miatello



EVALUACIÓN DEL RESULTADO DE RIÑONES IMPLANTADOS DEL PAR DESCARTADO EN LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA

Autores:

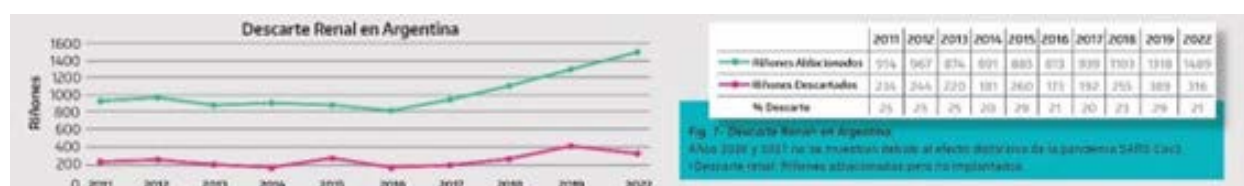
Petrone H.¹, Rial M.², Ciappa M.³, Schiavelli R.⁴, Raimondi C.⁵, Dipietrantonio S.⁶, Aleman S.⁷, Soler Pujol G.⁸, Raffaele P.⁹, Gonzales I.¹⁰, Novoa P.¹¹, Prado R.¹², Coccia P.¹³, Fragale G.¹⁴, Leone F.¹

CUCAIBA ¹, ITAC, Buenos Aires ², Crai Sur, La Plata ³, Hospital Argerich Buenos Aires ⁴, Hospital Español de La Plata ⁵, Hospital El Cruce, Florencio Varela ⁶, CRAI Norte, San Martín ⁷, CEMIC Buenos Aires ⁸, Fundación Favaloro, Buenos Aires ⁹, Hospital Madariaga, Misiones ¹⁰, Hospital Allende Córdoba ¹¹, Hospital privado de la Comunidad Mar del Plata ¹², Hospital Italiano de Buenos Aires ¹³, Hospital Austral, Pilar ¹⁴.

Palabras claves: Trasplante renal, Descarte renal, Causa de no implante renal

Introducción:

En Argentina, sólo el 20% de los pacientes inscriptos en Lista de Espera se trasplantan anualmente. Por esta razón, los riñones procurados deben considerarse un recurso escaso. Aproximadamente el 20% de los riñones obtenidos se descartan anualmente (Fig.1). En muchos casos existe discrepancia de criterios entre los Equipos de Trasplante para aceptar o rechazar un órgano. Por ello se realizó un análisis de la evolución de los riñones que fueron implantados respecto al par que había sido descartado por el resto de los Equipos de Trasplante.



Métodos:

Se realizó un análisis comparativo y retrospectivo de la evolución de pares de riñones implantados del par que había sido descartado por otros equipos de trasplante durante el año 2022 en la provincia de Buenos Aires, Argentina. Se analizaron las siguientes variables:

- Causa del descarte de los riñones contralaterales.
- Se calculó la mediana y la media de la Creatinina sérica de los riñones implantados.
- Se calculó la Sobrevida de injertos y pacientes al año del trasplante (Análisis de Kaplan Meier censurado para muerte).

Resultados:

En el año 2022 se ablacionaron 1.489 riñones en Argentina, de los cuales 1.173 fueron implantados y 316 (21,2%) fueron descartados (1). El número de riñones descartados en la provincia de Buenos Aires fue 162 de los cuales 40 fueron unilaterales. Este último fue el grupo analizado.

La media, la mediana y el desvío estándar de la creatinina sérica previa a la ablación (Fig.2) fueron, respectivamente, 1,92 mg/dl, 1,39 mg/dl y 1,31 (rango 0,4-6,1). Los riñones funcionantes fueron 33 (82,5%). El análisis de sobrevida finalizó el 31 de julio del año 2023. Para esa fecha 7 riñones del par implantado habían perdido la sobrevida, las causas fueron: 1 Sin función primaria, 2 Pacientes fallecidos con injerto funcionante. La causa de la muerte fue cardiovascular en ambos casos. Se realizaron 4 trasplantectomías cuyos motivos fueron: tumor renal (injerto funcionante), sepsis urinaria, rechazo irreversible y microangiopatía trombótica.

n	162
Media	1,92 mg/dl
Mediana	1,39 mg/dl
D.E.	1,31 mg/dl
Rango	0,4 - 6,1 mg/dl

Fig. 2- Creatinina sérica previa a la ablación

n	33
Media	1,72 mg/dl
Mediana	1,41 mg/dl
D.E.	0,84 mg/dl
Rango	0,67 - 5,2 mg/dl

Fig. 3- Creatinina (riñones actualmente funcionantes)

Los motivos para descartar los riñones contralaterales fueron: en 17 casos tiempo prolongado de isquemia, en 16 el aspecto macroscópico del riñón, en 4 lesiones por ablación y en los 3 casos restantes: resultado de la biopsia, meningitis en el donante y ausencia de receptor.

Los riñones actualmente funcionantes (Fig.3) tienen una creatinina media y mediana de 1,72 mg/dl y 1,41 mg/dl respectivamente, con un desvío estándar de 0,84 mg/dl (rango 0,67-5,2 mg/dl).

La supervivencia del injerto al año es 93% (Fig.4) y la del paciente el 95% (Fig.5).

Conclusión

Cuando se evaluaron 40 riñones implantados del par que fue descartado, el análisis de la función renal, la supervivencia del injerto y la supervivencia del paciente es aceptable, según los estándares actuales.

Ante un recurso escaso como lo es el riñón procurado y ablacionado, es necesario que en nuestro país se implementen herramientas objetivas para tomar la decisión de aceptar o rechazar un órgano como por ejemplo el uso de Scores Clínicos y la viabilidad de órganos con máquinas de perfusión.

Discusión

Los riñones procurados para trasplante son un recurso escaso y muchos pacientes mueren en Lista de Espera sin ser trasplantados en los diferentes países. Por este motivo, es necesario analizar el motivo por el cual no se implantan riñones ablacionados (descarte renal). Este indicador es variable según los países, siendo alto en EE.UU. (donde la biopsia peri implante juega un papel predominante a pesar de no haberse demostrado correlación entre su resultado y la supervivencia del injerto), (2) (3) (4) y más bajo en los países europeos donde no se realiza de forma rutinaria. En Argentina el nivel de descarte renal (órganos ablacionados pero no implantados) se mantenido entre el 20% y el 29% en los últimos 10 años lo que hace que este indicador sea considerado alto para el volumen de pacientes existentes en Lista de Espera y la tasa de Trasplante. En los países miembros de Eurotransplant, como por ejemplo Países Bajos,(5) existe un fenómeno de consulta con los Equipos de Trasplante antes de la extracción, por lo que los datos deben analizarse en ese contexto ya que ese enfoque genera menor nivel de descarte debido a que no se ablacionan riñones que no van a ser implantados. En Argentina, al igual que en EE.UU., los riñones se extraen sin consulta previa y luego se distribuyen y este mecanismo puede generar mayores niveles de descarte. El fenómeno del descarte de un órgano involucra cuestiones subjetivas del Equipo de Trasplante como por ejemplo, su experiencia, sanciones regulatorias por malos resultados, confianza en el resultado de la biopsia pre implante, logística, etc... Es necesario contar con pruebas y scores más objetivos para tomar la trascendente decisión de rechazar un órgano y no naturalizarla. Otro enfoque que podría ser de gran utilidad para disminuir el descarte es tener pre seleccionados Centros con mayor predisposición a trasplantar riñones con criterios ampliados (Triage) para ofrecérselos a esas Instituciones, lo que redundaría en menores tiempos de isquemia fría, bajando los niveles de descarte. El análisis de pares de riñones implantados versus no implantados en nuestro estudio ayuda a resaltar esta cuestión desde el punto de vista que se descartaron riñones cuyo par (la mayoría de similares características) fueron implantados y se encuentran funcionando a la fecha. Estos datos son coincidentes con estudio retrospectivo realizado en USA sobre un análisis de 7625 riñones descartados unilateralmente (datos de United Network for Organ Sharing Standard Transplant Analysis and Research file data) donde la sobrevida de injertos y pacientes estuvo acorde a los estándares actuales (6).

Agradecimientos

Jimena Temazzina por la asistencia en el Análisis Estadístico

María Graciela Navarro Trellez por la asistencia en el diseño del manuscrito

Bibliografía

- (1) Fuente: SINTRA. INCUCAI.
- (2) Role of deceased donor kidney procurement biopsies in organ allocation Paresh Jadav et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021 November 01; 30(6): 571–576.
- (3) Histological and clinical evaluation of marginal donor kidneys before transplantation: Which is best? Maurizio Salvadori, Aris Tsalouchos. *World J Transplant* 2019 August 26; 9(4): 62-80.
- (4) Banff Histopathological Consensus Criteria for Pre Implantation Kidney Biopsies. H. Liapis et al. *American Journal of Transplantation*, 2017. 17, 140-150.
- (5) Kidney utilization in the Netherlands—do we optimally use our donor organs? Rianne Schutter et al. *Nephrol Dial Transplant* (2023) 38: 787–796.
- (6) Characteristics and Performance of Unilateral Kidney Transplants from Deceased Donors Syed Ali Husain et al. *www.cjasn.org* Vol 13 January, 2018.

Revista Nefrología Argentina



Revista Nefrología Argentina

Año 2024 | Volúmen 22 | Nro. 1

ISSN 2591-278X

Premio César Agost Carreño

Adherencia y resultados médicos en adolescentes/jóvenes adultos tras trasplante renal pediátrico: Una experiencia de transición entre dos hospitales públicos de tercer nivel en Argentina.

Autores: Marta L Monteverde¹, Julieta Raño², Gabriela Gutiérrez¹, Natalia Robledo¹, Juan Ibáñez¹, Alicia Chaparro¹, Rubén Schiavelli².

Premio

César Agost Carreño



ADHERENCIA Y RESULTADOS MÉDICOS EN ADOLESCENTES/JÓVENES ADULTOS TRAS TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO: UNA EXPERIENCIA DE TRANSICIÓN ENTRE DOS HOSPITALES PÚBLICOS DE TERCER NIVEL EN ARGENTINA.

Autores:

Marta L Monteverde¹, Julieta Raño², Gabriela Gutiérrez¹, Natalia Robledo¹, Juan Ibáñez¹, Alicia Chaparro¹, Rubén Schiavelli².

1-Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología, Hospital JPGarrahan, Buenos Aires, Argentina.

2-Departamento de Nefrología, Hospital Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina.

Palabras claves: transición-trasplante renal-adolescencia-no adherencia-rechazo-coeficiente de variación.

Abreviaturas:

CAKUT: Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario

CKD EPI: Colaboración epidemiológica de la enfermedad renal crónica

CV: Coeficiente de Variación

DSA: Antígeno Donante Específico

eGFR: Tasa de Filtración Glomerular estimada

ERC: Enfermedad Renal Crónica

ERCT: Enfermedad Renal Crónica Terminal

GEFS: Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria

MMF: Micofenolato Mofetil

MPS: Micofenolato Sódico

SUH típico: Síndrome Urémico Hemolítico típico

TAC: Tacrolimus

TxR: Trasplante renal

Resumen

Introducción:

La transición de la atención pediátrica a la del adulto es un momento crítico, con las tasas más altas de rechazo, muerte con injerto funcionante y pérdida del injerto por falta de adherencia a la inmunosupresión.

Objetivo:

Evaluar la transición de la atención de salud pediátrica a la de adulto, los resultados médicos y las medidas de adherencia de receptores pediátricos trasplantados renales en seguimiento en un centro de referencia público.

Métodos:

Se siguió el curso de los pacientes que recibieron trasplante renal en un hospital pediátrico público y que luego fueron trasladados a un hospital público de adultos (2002-2022). Los datos fueron recolectados del registro público del Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina (SINTRA) y de las historias clínicas electrónicas de ambos hospitales (pediátrico y de adultos).

Resultados:

Se incluyeron 102 pacientes, 42% mujeres, con una edad media al trasplante de 13,6 años; el 95% de ellos recibió un injerto de donante fallecido. La principal causa de ERC fue CAKUT (53%). La edad media de transición fue de 18,7 años. El tiempo medio de seguimiento en la transición fue de 5,1 años. En el momento de la transición, el 45 % tenía una variación del coeficiente de tacrolimus (CV) >25 %. (Tabla 1). La mediana de tiempo de seguimiento desde el momento del trasplante fue de 8,8 años (RIC: 6-13) y de transición 3,6 años (RIC: 1,9-6,5). La supervivencia del paciente y del injerto a los 10 años del trasplante fue del 97% y 75% respectivamente. Treinta y seis (35%) injertos se perdieron, 47% en los primeros 3 años posteriores a la transición.

Dividiendo la cohorte según el tiempo de trasplante en 2 eras: era1 de 2002 a 2015 y era 2, de 2016 a 2022, la tasa de pérdida del injerto después de la transición disminuyó del 42,7 % (n=32/75) al 14,8 % (n=4/ 27); p=0,009. La principal causa de pérdida del injerto fue el rechazo (n=30; 83%). Aquellos con una variación del coeficiente TAC $\geq$ 25% tenían mayor riesgo de pérdida del injerto (HR: 6,25; IC 95%: 1,38 - 28,26), p=0,0017). Fallecieron 3 pacientes (era 1), 2 con injerto funcionante; 2/3 tenían enfermedad psiquiátrica comórbida.

Conclusión:

Nuestros hallazgos sugieren que el momento de la transición es un período de mayor vulnerabilidad para esta cohorte de pacientes pediátricos, con un peor resultado de salud y una menor adherencia. A medida que se fortalece el enfoque de la transición por parte de los equipos pediátrico y de adultos, la pérdida del injerto disminuye. Es imperativo identificar a aquellos adolescentes con mayor riesgo de pérdida del injerto.

Introducción:

En pacientes adultos y pediátricos el trasplante renal (TxR) es el tratamiento de elección de la enfermedad renal crónica terminal (ERCT)¹. Con los avances en la técnica quirúrgica, los estudios inmunológicos y nuevos medicamentos para el tratamiento del rechazo, los pacientes trasplantados llegan a la edad adulta²⁻³⁻⁴⁻⁵. Necesitan entonces continuar su seguimiento interdisciplinario en un centro de adultos.

El mantener un injerto funcionando con buen filtrado glomerular es un factor predictivo de sobrevida del paciente, y fundamental también para su buena calidad de vida⁶⁻⁷. Si bien los pacientes pediátricos reciben riñones de donantes de alta calidad, los adolescentes y adultos jóvenes tienen tasas de rechazo más altas comparadas con pacientes de otros grupos etarios⁸⁻⁹⁻¹⁰.

La transición es un proceso planificado que involucra la preparación de un paciente adolescente con una enfermedad crónica para “transitar” desde un sistema de salud centrado en los niños, a un sistema de atención de salud orientado al adulto¹¹. La transferencia, evento que marca su movimiento hacia el nuevo entorno sanitario tiene lugar al final del proceso de transición. La transición es un periodo crítico asociado a comorbilidades, como tasas más altas de rechazo, pérdida del injerto por falta de adherencia e incluso muerte con injerto funcionando¹²⁻¹³⁻¹⁴.

El objeto de este trabajo fue evaluar la transición en la atención médica de una cohorte de adolescentes con trasplante renal desde un centro pediátrico a otro de adultos dentro del sistema público de salud, sus resultados médicos y medidas de adherencia al tratamiento inmunosupresor.

Material y métodos:

Estudio observacional, retrospectivo y cuantitativo. Se incluyeron en forma consecutiva todos los receptores de un TxR realizado en el Hospital de Pediatría JP Garrahan que continuaron su seguimiento de adultos en el Hospital Cosme Argerich entre el 1ro de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2022. Las fuentes de datos fueron las historias clínicas de todos los pacientes con trasplante renal realizado en el hospital Garrahan, las historias clínicas del Hospital Argerich, y también el SINTRA (Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina)¹⁵.

La razón de elegir esta ventana de tiempo (2002-2022), en esta cohorte de más de 30 años de seguimiento, fue la implementación de cambios en el cuidado del paciente, tanto médicos como su abordaje desde la interdisciplina; a partir del año 2000. Los cambios médicos más importantes fueron: la administración de terapia inmunosupresora de inducción en todos los receptores, y también la indicación de inmunosupresión

de mantenimiento con micofenolato mofetil (MMF) o sódico(MPS). Además todos los rechazos tratados fueron confirmados previamente por biopsia del injerto. En lo referente a transición, luego del año 2000, el trabajo en interdisciplina en este hospital pediátrico se fortaleció, continuando su crecimiento. Surgieron centros de trasplante de adultos que recibían a adolescentes, y médicos que se dedicaron a ellos, como grupo etario en forma preferencial.

Definiciones:

- Adolescencia: Periodo de desarrollo y crecimiento humano entre los 10 y 19 años biológica ¹⁶.
- Rechazo Agudo Temprano: Es el diagnosticado y tratado dentro de los 90 primeros días luego del trasplante renal ¹⁷.
- Rechazo Agudo Tardío: Es el diagnosticado y tratado luego del día 90 post trasplante. A partir del año 2000 todo diagnóstico de rechazo se realizó por biopsia del injerto, utilizando la clasificación de Banff ¹⁸⁻²².
- Pérdida de Injerto: El fracaso del injerto censurado por muerte se definió como la necesidad de diálisis crónica, pérdida del injerto o retrasplante renal.
- No adherencia: Es la medida en que el comportamiento de un paciente (tomar medicamentos, seguir una dieta y/o ejecutar cambios en el estilo de vida), se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional de la salud ²³.

● Marcadores de no adherencia:

- Coeficiente de Variación de Tacrolimus: Se determinó utilizando la fórmula: $CV \% = (\text{desvío estándar} / \text{media}) \times 100$. Para determinar el CV se utilizó un mínimo de cuatro niveles valle de TAC, y cada nivel se analizó solo una vez. Se utilizaron niveles obtenidos durante los 10 meses previos a la última consulta en el centro pediátrico²⁴. Se consideró patológico a un $CV \geq 25\%$ ²⁵.

- Anticuerpos anti donante específico:

Serum was examined for human leucocyte antigen-specific antibodies using OneLambda (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) single antigen beads according to the manufacturer's instructions. An adjusted mean fluorescence intensity of ≥ 1000 was considered positive. Flow cytometry cross match was done at transplant time.

Monitoreo de niveles de drogas y cálculos:

Como parte del seguimiento, durante el 1er mes post TxR, la consulta ambulatoria y la analítica en sangre y orina es semanal; luego del 1er mes post TxR, los pacientes concurren en promedio a una visita clínica y control de laboratorio con monitoreo de niveles de inmunosupresión en forma mensual hasta el mes 12, y luego al menos bimestral.

En el laboratorio, para la medición de Tacrolimus en sangre entera se utiliza el método de quimioluminiscencia por inmunoensayo de micropartículas (CMIA). El rango de variación de los estándares de ensayo del Coeficiente de Variación (CV) de TAC es del 5 %.

Filtrado Glomerular Estimado.

Para su cálculo se utilizó la fórmula de Schwartz²⁶ en menores de 18 años, y CKD EPI²⁷ en adultos.

Analisis estadístico

Resultados

Desde el inicio del programa, el 14/12/1988 hasta el 1/05/2022 se han realizado en esta institución 1026 trasplantes renales; 564 (55 %) pacientes han continuado su seguimiento en centros de atención de pacientes adultos, 208 (20.3%) continúan en el hospital, 247 (24%) han perdido su injerto y 7 (0.7%) han tenido pérdida de seguimiento. La edad promedio al trasplante fue de 11.4 ± 4.2 años, aumentando progresivamente a medida que transcurrieron los años del programa: 11 ± 4.6 años en el periodo 1988-1999, 11.4 ± 3.8 años en el periodo 2000-2010, y 12.6 ± 4.1 años entre el 2011-2022 (1 vs 3: $p=0.008$, 2 vs 3: $p=0.001$, 1 vs 2, $p=0.01$). El 80 % de los pacientes en seguimiento actual son adolescentes; 62% ($n=127$) tiene edad > de 12 años, 18% ($n=38$) entre 10 y 12 años, y 20% ($n=42$) son menores de 10 años.

Los centros de atención de pacientes adultos en los que nuestra cohorte continúa su seguimiento son, en Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), y gran Buenos Aires: Hospital Argerich: (34%), Fundación Favaloro (10%), Instituto de Trasplante de Alta Complejidad (4%) Crai Norte/ Crai Sur/ (3%) Hospital Austral (1%), Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari: (1%), Hospital Néstor Kirchner (0.4%). Del interior del país, el Hospital Padilla, en San Miguel de Tucumán (7.7%), el Instituto de Cardiología de Corrientes (4%), Hospital Centenario de la ciudad de Rosario:(3%), el Hospital Perrando de Chaco (1.1%) Hospital Castro Rendon en Neuquén (0.4%) el Sanatorio IOT en Misiones (1%) y Hospital Madariaga (0.5%), también centros privados de la provincia de Córdoba (1%).

Pacientes egresados al Hospital Argerich (2002-2022)

Obtuvimos datos de 102 pacientes, el 42% mujeres, con una edad media al momento del trasplante de 13 años. El 95% de ellos recibió un injerto de donante fallecido. La causa más frecuente de enfermedad renal crónica (ERC) fue la malformación renal y/o de vías urinarias (CAKUT). La edad promedio en la última consulta fue 18.7 años. El tiempo de seguimiento en el centro pediátrico desde el TxR hasta la última consulta fue de 5.1 años (TABLA 1). El 63% de ellos tenía como cobertura social el sistema público de salud, y 13% vivía lejos del hospital. Su creatinina al egreso fue de 1.38 ± 0.56 mg/dl y su FGe de 52 ml/min/ $1.73m^2$. Si bien al momento del TxR el 95% de ellos eran receptores de bajo riesgo inmunológico, en la última consulta el 27% habían tenido rechazo tardío del injerto, y 45% de ellos tenía un CV de Tacrolimus patológico (TABLA 2). A 10 años post TxR, la sobrevida de paciente e injerto fue 97% y 75% respectivamente (FIGURA1). La mediana de tiempo de seguimiento en el centro de adultos fue de 8.8 años (RIQ: 6-13),y desde la transferencia 3.6 años (RIQ: 1.9-6.5)

Resultados médicos:

- Pérdida de injerto luego de la transición y marcadores de no adherencia

Treinta y seis jóvenes perdieron su injerto (35%), 17 de ellos durante los tres primeros años de seguimiento en el centro de adultos. El tiempo promedio a la pérdida desde el cambio de centro fue de 2.64 años, RIQ (1.91-5.8; r: 0.6-14). La causa más frecuente de pérdida fue el rechazo agudo tardío (n=30; 83%). La segunda causa fue la muerte con injerto funcionando (n=3; 8.6%), y luego otras causas (n=2; 5.4%). Aquellos cuyo CV de TAC fue patológico el riesgo de pérdida fue 6 veces mayor comparado con los que tuvieron CV normal (HR: 6.25; IC 95%: 1.38-28; p=0.0017). Dividiendo a la cohorte según el tiempo de trasplante en dos eras: era 1 (2002-2015) y era 2 (2016-2022), la tasa de pérdida de injerto después de la transición disminuyó del 42.7% (32/75) al 14.8% (4/27); p=0.009. En era 1 el CV de TAC era patológico en el 71% de los pacientes (n=33/41), mientras que en era 2 era patológico en el 28% (n=13/46) (p=<0.001). El 85% de los pacientes no había desarrollado anticuerpos anti donante (DSA negativos) y en todos la prueba de cross match por citometría de flujo entre el receptor y su donante pre trasplante fue negativa. En 40 jóvenes se determinaron anticuerpos anti donante (anti DSA). La tasa de positividad global fue del 42.5% (17/40). En era 1 fue 65% (n=11/17), mientras que en era 2 disminuyó al 35% (n=6/17), p=0.05.

- Mortalidad

Tres pacientes, dos mujeres y un varón fallecieron, 2/3 con su injerto funcionando en era 1, antes del 2016. El tiempo desde el cambio de centro al óbito fue 7.5 y 2 años respectivamente. La causa de muerte en dos de ellos se desconoce, se presume cardiovascular, en la tercera paciente fue fallo multiorgánico por sepsis. Los tres pacientes tenían importantes comorbilidades: dos jóvenes estrés agudo, la otra paciente retraso madurativo que le impedía auto asistirse. En era 2 no fallecieron pacientes.

Discusión

En esta cohorte de 102 pacientes que realizaron transición dentro del marco del sistema público de salud en Argentina, si bien la sobrevida de paciente e injerto a 10 años del trasplante fue del 97% y 75% respectivamente, 35% de ellos perdieron su injerto, y 17 durante los tres primeros años de seguimiento. La causa más frecuente de pérdida fue el rechazo agudo tardío (83%). Dividiendo a la cohorte según el tiempo de trasplante en dos eras: era 1 (2002-2015) y era 2 (2016-2022), la pérdida de injerto después de la transición disminuyó del 42.7% al 14.8%. Aquellos cuyo CV de TAC fue patológico el riesgo de pérdida de injerto fue 6 veces mayor comparado con los que tuvieron CV normal. En era 1, 71% de los pacientes tuvieron CV patológico, vs 28% en 2. La tasa de positividad global de anti DSA fue del 42.5%, 65% en era 1 vs 35% en era 2. Tres pacientes fallecieron en era 1, y ninguno en era 2.

Foster y colaboradores, en 90.689 pacientes registrados en la base de datos del Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos (USRDS) encontraron que entre los receptores de un primer trasplante de riñón menores de 40 años, los adolescentes mayores y los adultos jóvenes tenían más riesgo de pérdida del injerto, independientemente de la edad en el momento del trasplante. El riesgo aumentaba a partir de los

11 años, con un pico entre los 17 y 24.²⁸

La relación entre la edad y el riesgo de fracaso del injerto es constante, mostrando el mismo patrón entre razas, sexos, enfermedad renal primaria, cobertura social, tipo de diálisis previa, ti de donante, cross match contra panel pre-trasplante, número de incompatibilidades HLA y volumen del centro de trasplante²⁹. La no adherencia al tratamiento es un riesgo mayor asociado a la transición²³⁻²⁵⁻³⁰⁻³². La alta variabilidad intrapaciente de tacrolimus, en pacientes no adherentes con TxR se ha asociado con peor sobrevida del injerto y Ac anti DSA de novo ^{24-25- 28}.

Pero existen también, factores inherentes al desarrollo madurativo y cerebral (enfermedad crónica en la infancia, muchas veces asociada a déficits neurocognitivos no diagnosticados oportunamente, manifestadas entre otros como dificultades en el auto cuidado, incluyendo la no adherencia a la medicación y a la consulta médica, toma adecuada de líquidos y otros medicamentos ³³), sociales (poder cursar y finalizar la escuela secundaria, tener autonomía, relacionarse con sus pares, formar una pareja) y biológicos (asociación entre edad y función inmune, con menor respuesta inmunológica en lactantes y personas de edad avanzada, ³⁴), en el adolescente y adulto joven que pueden contribuir a una peor evolución de su trasplante.

En Argentina, cuatro concentran el seguimiento del 50% de la población trasplantada; tres en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA): Hospital Garrahan (33%; hospital público), Hospital Italiano (12%; atiende pacientes con seguro social), Instituto de Trasplante de Alta Complejidad (9%, atiende pacientes con seguro social) y uno en la Provincia de Santa Fe, a 291 millas de CABA: Clínica de Nefrología, Urología y Enfermedades Cardiovasculares (10%, atiende pacientes con cobertura social). En el año 2022, 1739 pacientes trasplantados entre 11 y 25 años tenían seguimiento. Una mayoría tenía un trasplante renal, (n=1006) y le seguían los jóvenes con trasplante hepático (n=619)¹⁵.

Nuestro centro implementa un modelo de transición directa, entre el nefrólogo pediatra y el nefrólogo de pacientes adultos, con varias consultas secuenciales en ambos centros. Participan siempre el paciente y su familia, y también de ser necesario otros miembros de la familia, como su pareja, y ambos nefrólogos, pediátricos y de adultos. Las adolescentes tienen consulta en el Servicio de Ginecología Infantil, donde les instruye y ofrece diferentes métodos de control de la natalidad. Todos tienen seguimiento en forma no sistematizada por los servicios de Salud Mental, Servicio Social, Adolescencia y Urología. También apoya en este camino, reforzando la importancia de la adherencia a la inmunosupresión el personal de enfermería del área ambulatoria y de la Unidad de Trasplante Renal. Otros actores involucrados son los Servicios de Adolescencia, Farmacia, Alimentación, Nutrición, y Kinesiología, con profesores de actividad física (grupo PAFINAGA-programa de actividad física para pacientes con garra), reforzando la importancia de una vida saludable en el cuidado de la cantidad y calidad de vida.

Nuestro objetivo es adherir al proceso de transición sugerido por Frederick, con un seguimiento temprano (10-12 años), intermedio (13-15 años) y tardío (16 y más) destacando aspectos específicos. En el periodo temprano, si bien los adultos son protagonistas, los pacientes comienzan a participar de las decisiones y actos del tratamiento; en el periodo intermedio, los adultos supervisan, y el joven “empondera” su

participación. Llegando al periodo tardío, los padres son solo consultores, y el paciente protagonista. Pero en la vida real de todos los días, no todas las competencias esperadas son logradas³⁵.

Son asignaturas pendientes en este programa, entre otras, la utilización de instrumentos de medición del estado de preparación de los pacientes para la transición, por ejempló mediante la implementación del cuestionario TRAQ 5.0, recientemente validado en el hospital Garrahan³⁶.

No existe un modelo único de transición: existe la transición directa del nefrólogo pediátrico al nefrólogo de adultos, en el mismo o en diferentes hospitales/centros, y la transición secuencial a través de una clínica para “adultos jóvenes”, dirigida al desarrollo de la transición. Según nuestro conocimiento, no hay estudios que demuestran un mejor rendimiento de alguno de ellos³⁷.

En nuestro país la transición de un adolescente con trasplante se realiza de manera no uniforme, con los medios que cuenta cada grupo de salud.

Conclusión

Nuestro estudio encuentra, en una cohorte de adolescentes trasplantados renales, peor evolución post TxR y menor adherencia durante y después del periodo de transición. Con el abordaje interdisciplinario, por profesionales del equipo de salud en ambos centros de seguimiento, adulto y pediátrico, la evolución de estos jóvenes es mejor. Estos hallazgos muestran que el tiempo de transición es un período de vulnerabilidad. Aunque tanto los pacientes como los equipos de trasplantes están tomando conciencia de que la transición no es una mera “derivación o cambio de equipo médico tratante”, este proceso dista de realizarse de manera eficiente. Es imperativo continuar y mejorar este trabajo interdisciplinario ya iniciado.

Referencias

1. Chaudhry D, Chaudhry A, Peracha J, Sharif A. Survival for waitlisted kidney failure patients receiving transplantation versus remaining on waiting list: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;376: e068769
2. Bonthuis M, Vidal E, Bjerre A, Aydog O, Baiko S, Garneata L, Guzzo I, Heaf JG, Jahnukainen T, Lilien M, Mallett T, Mirescu G, Mochanova EA, Nusken E, Rascher K, Roussinov D, Szczepanska M, Tsimaratos M, Varvara A, Verrina E, Veselinovic B, Jager KJ, Harambat J (2021) Ten-year trends in epidemiology and outcomes of pediatric kidney replacement therapy in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol* 2021 Aug; 36(8):2337–2348
3. United States Renal Data System. 2018 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States; National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, USA, 2018. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov>
4. ANZDATA Registry. 41st Report, Chapter 11: Pediatric Patients with End Stage Kidney Disease Requiring Renal Replacement Therapy. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Adelaide, Australia. 2018. Disponible en: <http://www.anzdata.org.au>
5. Marinovich S, Bisigniano L, Rosa Diez G, Hansen Krogh D, Celia E, Tagliafichi V, Fayad A, Haber Shaalo V: Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI 2022. Sociedad Argentina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. Buenos Aires, Argentina. 2023. Disponible en: <https://www.cadradialisis.org.ar/registro/>
6. Francis A, Johnson DW, Melk A, Foster BJ, Blazek K, Craig JC, Wong G. Survival after Kidney Transplantation during Childhood and Adolescence. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Mar; 15(3):392-400.
7. Johnson RJ, Warady BA. Does kidney transplant improve health-related quality of life for youth with chronic kidney disease? *Kidney Int*. 2023 Feb;103(2):256-258.
8. Wasik HL, Pruette CS, Ruebner RL, McAdams-DeMarco MA, Zhou S, Neu AM, Segev DL, Massie AB. A donor risk index for graft loss in pediatric living donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2019;19:2775–2782.
9. Dharnidharka VR, Lamb KE, Zheng J, Schechtman KB, Meier-Kriesche H-U. Across all solid organs, adolescent age recipients have worse transplant organ survival than younger age children: A US national registry analysis. *Pediatr Transplant*, 2015 Aug;19(5):471-6.
10. Melanson TA, Mersha K, Patzer RE, George RP. Loss to Follow-up in Adolescent and Young Adult Renal Transplant Recipients. *Transplantation*. 2021 Jun;105(6):1326-1336.

11. Watson AR, Harden PN, Ferris ME, Kerr PG, Mahan JD, Ramzy MF; International Society of Nephrology; International Pediatric Nephrology Association. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Pediatr Nephrol* 2011; 26(10):1753–1757.
12. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Samuel SM, Hanley JA. Association between age and graft failure rates in young kidney transplant recipients. *Transplantation*.2011;92(11):1237–1243.
13. Van Arendonk KJ, James NT, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Orandi BJ, Magee JC, Smith JM, Colombani PM, Segev DL. Age at graft loss after pediatric kidney transplantation: exploring the high-risk age window. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(6):1019–1026.
14. Pankhurst T, Evison F, Mytton J, Williamson S, Kerecuk L, Lipkin G. Young adults have worse kidney transplant outcomes than other age groups. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(6):1043–1051.
15. SINTRA[Internet]: Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina. Página visitada el 31/03/2024. Disponible en:<https://sintra.incuca.gov.ar/>.
16. Grupo de Estudio de la OMS sobre los Jóvenes y la “Salud para Todos en el Año 2000” y Organización Mundial de la Salud. (1986). La salud de los jóvenes : un desafío para la sociedad, informe de un Grupo de Estudio de la OMS acerca de los jóvenes y la “Salud para Todos en el Año 2000” [se reunió en Ginebra del 4 al 8 de junio de 1984]. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/36922>.
17. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of allograft pathology. *Kidney Int.* 1999;55(2):713-723.
18. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am Journal of Transpl.* 2008;8(4):753-760.
19. Mengel M, Sis B, Haas M, et al. Banff meeting report writing committee. Banff 2011 Meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2012;12(3):563-70.
20. Loupy A, Haas M, Solez K, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am J Transplant.* 2017;17(1):28-41.
21. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant.* 2018;18(2):293-307.
22. Naesens M, Roufosse C, Haas M, Lefaucheur C, et al. The Banff 2022 Kidney Meeting Report:

Reappraisal of microvascular inflammation and the role of biopsy-based transcript diagnostics. *Am J Transplant*. 2024;24(3):338-349.

23. Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, et al. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: A systematic review. *Pediatr Transplant* 2010; 14: 603–613.

24. Hsiau M, Fernandez H, Gjertson D, Ettenger RB, Tsai EW. Monitoring nonadherence and acute rejection with variation in blood immunosuppressant levels in pediatric renal transplantation. *Transplantation*. 2011; 92(8):918–922.

25. Pizzo HP, Ettenger RB, Gjertson DW, Reed EF, Zhang J, Gritsch HA, Tsai EW. Sirolimus and tacrolimus coefficient of variation is associated with rejection, donor-specific antibodies, and nonadherence. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(12):2345-2352.

26. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, MoxeyMims M, Dharnidharka VR, Warady BA et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int*. 2012;82:445-53.

27. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55(4): 622-627.

28. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Samuel SM, Hanley JA. Association between age and graft failure rates in young kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011;92(11):1237-43.

29. Van Arendonk KJ, James NT, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Orandi BJ, Magee JC, Smith JM, Colombani PM, Segev DL. Age at graft loss after pediatric kidney transplantation: exploring the high-risk age window. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(6):1019-26.

30. Piburn KH, Sigurjonsdottir VK, Indridason OS, Maestretti L, Patton MV, McGrath A, Palsson R, Gallo A, Chaudhuri A, Grimm PC. Patterns in Tacrolimus Variability and Association with De Novo Donor-Specific Antibody Formation in Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(8):1194-1203.

31. González F, Roizen M, Rodríguez Celin ML, De Cunto C, Eymann A, Mato R, García Arrigoni P, Staciuk R, Ugo F, Fano V. Validation of the Argentine Spanish version of Transition Readiness Assessment Questionnaire for adolescents with chronic conditions. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(1):18-27.

32. Dobbels F, Wray J. Medication adherence in pediatric kidney transplantation: How to build a bridge over troubled water. *Pediatr Transplant*. 2024;28(1):e14663.

33. Hooper SR, Gerson AC, Butler RW, Gipson DS, Mendley SR, Lande MB, Shinnar S, Wentz A,

Matheson M, Cox C, Furth SL, Warady BA. Neurocognitive functioning of children and adolescents with mild-to-moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8):1824-30.

34. Klein SL, Marriott I, Fish EN (2015) Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 109(1):9–15.

35. Fredericks EM, Dore-Stites D, Well A, Magee JC, Freed GL, Shieck V, et al. Assessment of transition readiness skills and adherence in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2010;14:944-953.

36. Ugo F, Roizen M, Rodriguez Celin M et al. Validación español-argentina del cuestionario de transición a la atención médica del adulto en adolescentes con enfermedades crónicas. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(1):18-27.

37. Pape L, Lämmermühle J, Oldhafer M, Blume C, Weiss R, Ahlenstiel T. Different models of transition to adult care after pediatric kidney transplantation: a comparative study. *Pediatr Transplant*. 2013;17(6):518-24.

Tabla 1. Características de los pacientes (n=102).

VARIABLE	
Género femenino -n (%)	42 (41.18)
Edad en el momento del trasplante (años: media-DE)	13.6± 3.5
Receptor de donante fallecido--n (%)	95 (93.14)
Edad del donante	18.7±0.9
Etiología de la enfermedad renal terminal -n (%)	
· Malformaciones congénitas de riñón y vías urinarias	54 (53)
· GEFS	11(10.78)
· SUH típico	8 (7.84)
Número de incompatibilidades HLA (receptores de donantes fallecidos: media-DE)	3.2±0.9
Cross match pre Tx < 20%-n (%) *	51 (85)
Edad en el momento de la transición (años: mediana-DE)	18.7±0.9
Tiempo de seguimiento en la transición (años: media-DE)	5.1±3.5
*Datos disponibles: n=60	

Tabla 2. Características de pacientes en transición.

VARIABLE	n=102
Cobertura Social (n (%)* (datos disponibles: n=75)	
Sistema Público de Salud	55(63)
Seguridad Social	20 (27)
Distancia al Centro de Trasplante > 160 km (n (%)* (datos disponibles: n=75)	10 (13)
Educación (n (%)* (datos disponibles: n=75)	
Escuela primaria	19 (26)
Secundaria	54 (71)
Universidad	2 (3)
Creatinina sérica media (media±DE)	1.38±0.56
eGFR (mediana-RIC)	52 (41-58)
Coeficiente de Variación de Tacrolimus>25% n (%)	50 (45)
Rechazo agudo tardío n (%)	28 (27.5)
Anticuerpos Donante Específicos(datos disponibles: n=41) (n (%))	17 (41)

Figura 1. Sobrevida del Paciente.

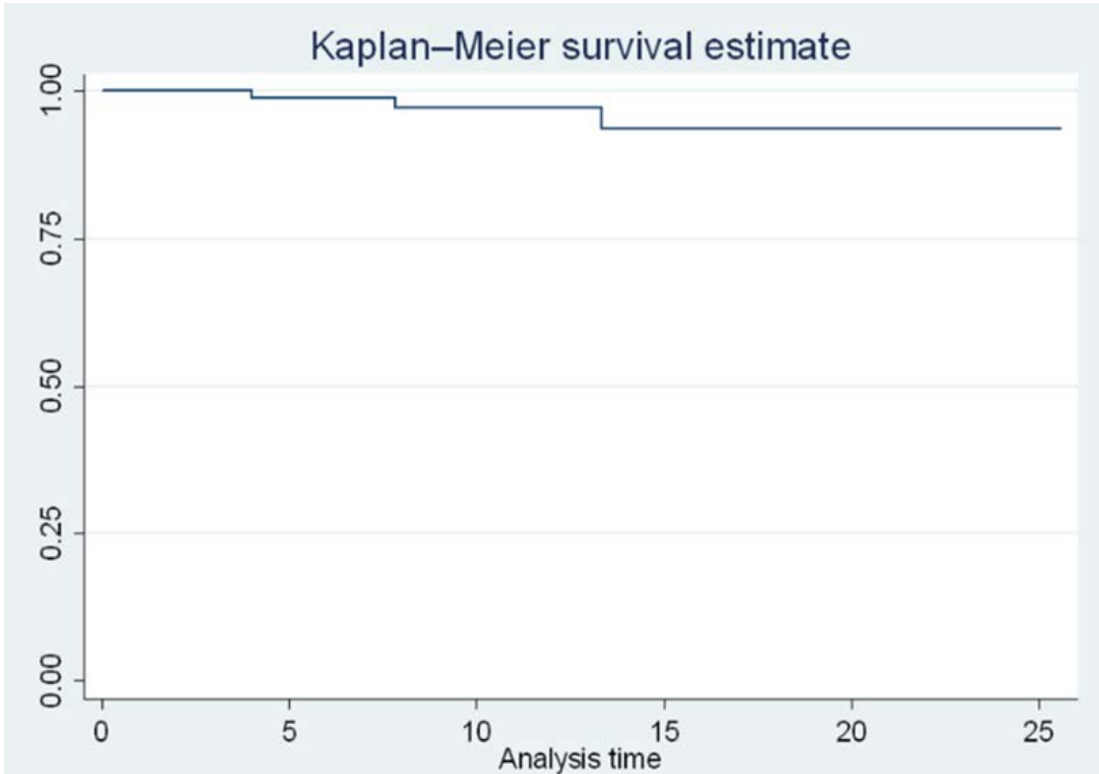
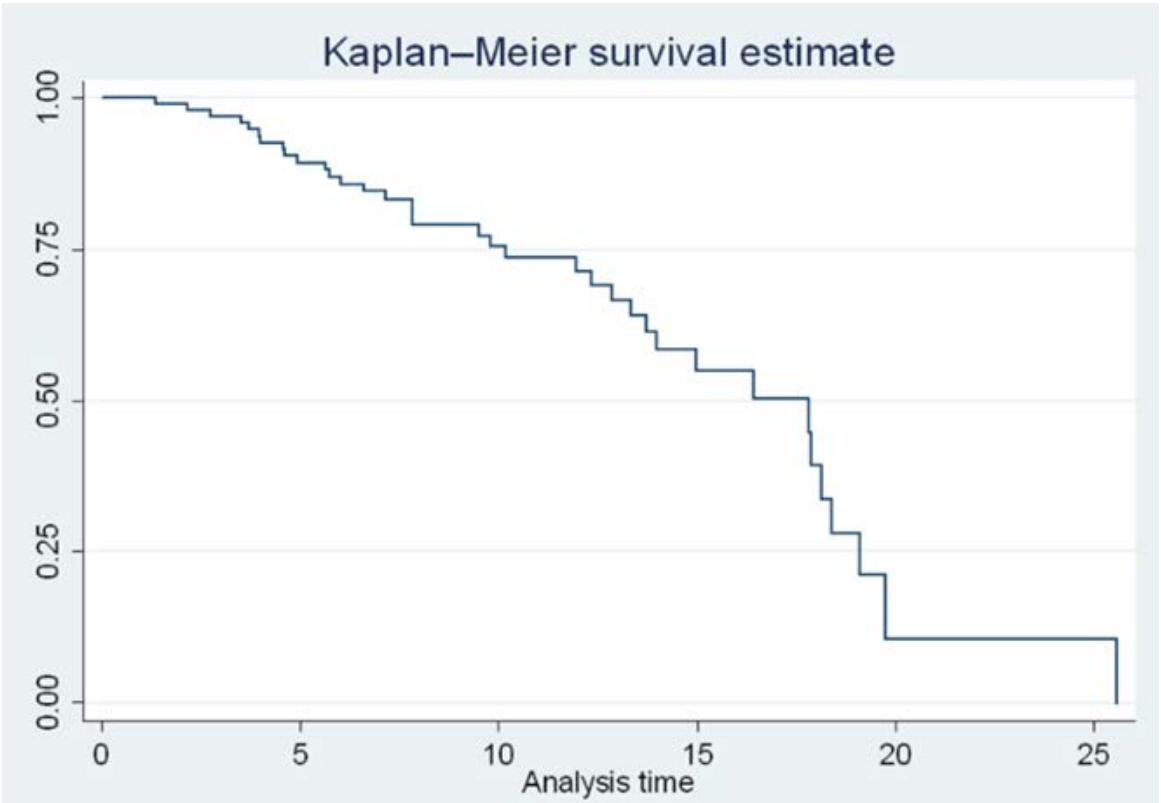


Tabla 2. Características de pacientes en transición.

	100%	100%	99%	97%	94%	94%
Paciente en riesgo	+99	93	81	42	17	2

Figura 2. Sobrevida del Injerto.

	100%	97%	89%	75%	55%	10%
Paciente en riesgo	99	93	81	42	17	2



Auspiciado por:



Hoy, con **Poliquistosis Renal Autosómica Dominante**, es posible

Elegir el tiempo

TOBLAPTIN®
Tolvaptan 15-30 mg

Terapia oral indicada para **retrasar la progresión del crecimiento de quistes y la insuficiencia renal asociada a Poliquistosis Renal Autosómica Dominante.**

La presentación de TOBLAPTIN® 30 mg es una presentación autorizada en el País de destino de destino (PD) con el nombre TOBLAPTIN® 30 mg. La presentación de TOBLAPTIN® 15 mg es una presentación autorizada en el País de destino de destino (PD) con el nombre TOBLAPTIN® 15 mg. La presentación de TOBLAPTIN® 15 mg es una presentación autorizada en el País de destino de destino (PD) con el nombre TOBLAPTIN® 15 mg. La presentación de TOBLAPTIN® 15 mg es una presentación autorizada en el País de destino de destino (PD) con el nombre TOBLAPTIN® 15 mg.

La presentación de TOBLAPTIN® 15 mg es una presentación autorizada en el País de destino de destino (PD) con el nombre TOBLAPTIN® 15 mg. La presentación de TOBLAPTIN® 15 mg es una presentación autorizada en el País de destino de destino (PD) con el nombre TOBLAPTIN® 15 mg. La presentación de TOBLAPTIN® 15 mg es una presentación autorizada en el País de destino de destino (PD) con el nombre TOBLAPTIN® 15 mg.

Para más información sobre TOBLAPTIN® visite www.gador.com

Información de seguridad: consulte el prospecto de TOBLAPTIN® en el sitio web de Gador.

Gador

La forma simple de **conectar**

Relidas®
Migalastat

- Alternativa segura, para cambiar de TRE (terapia reemplazo enzimático) o iniciar el tratamiento, en pacientes con enfermedad de Fabry y mutaciones susceptibles.¹
- Probada eficacia: reduce la masa ventricular izquierda, estabiliza la función renal y los biomarcadores de la enfermedad.¹
- Conveniente administración oral en comprimidos, en días alternos.²
- Molécula pequeña, que posibilita una distribución celular y tisular mejorada.²
- Tiene el potencial de cruzar BHE.²
- Niveles enzimáticos sostenidos y estables.²
- Molécula no inmunogénica.²
- Perfil de seguridad favorable.²



BIBLIOGRAFÍA

1. Schiffmann R, et al. Migalastat improves diarrhea in patients with Fabry disease: clinical-biomarker correlations from the phase 3 FACETS trial. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):68
2. Azevedo O, et al. Fabry Disease Therapy: State-of-the-Art and Current Challenges. Int J Mol Sci. 2021;22(1):206.

Siguiendo pautas internacionales, el producto RELIDAS® se encuentra adherido a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por ANMAT, PGR: Conjunto de actividades e intervenciones en Farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir, o minimizar riesgos relacionados a productos medicinales, y la evaluación de la efectividad de esas intervenciones. Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador a farmacovigilancia@gador.com o al 0-800-220-2273 (CARE).



Para más información
sobre RELIDAS®
visite www.gador.com

Información exclusiva para profesionales de la salud.
prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos
sin autorización de Gador S.A.

El prospecto de RELIDAS® se encuentra disponible en www.gador.com

 **Gador**

Revista Nefrología Argentina

Año 2024 | Volumen 22 | Nro. 1
ISSN 2591-278X

