

Uso de sirolimus en pacientes pediátricos con poliquistosis renal autosómica dominante

Use of sirolimus in pediatric patients with autosomal dominant polycystic kidney disease

José Miguel Liern

Médico, médico asistente de planta, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Federico Mora, Médico, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Graciela Vallejo, Médica, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Paola Codianni, Médica, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud


Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsic.php/142541

Recepción: 9/7/2014 - Aprobación: 21/10/2014
Primera edición, www.siicsalud.com: 27/10/2014

Enviar correspondencia a: José Miguel Liern,
Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez,
1435, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
jliern@yahoo.com

 Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales de los autores.

Abstract

Background: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is characterized by the development of kidney cysts. **Objectives:** To assess the growth of kidney and cystic volume in patients treated with rapamycin compared with patients receiving the usual treatment for ADPKD; assess the occurrence of adverse effects associated with the use of sirolimus; evaluate changes in blood pressure, proteinuria and estimated glomerular filtration rate (eGFR). **Materials and methods:** For a 24-month period, 12 patients with ADPKD were randomly allocated to a sirolimus group (6 patients, received rapamycin, 2-3 mg/m²/day, max. 5 mg/day) and the other 6 patients were allocated to a control group (receiving conventional treatment). **Results:** Out of the 12 patients, the 6 patients in the sirolimus group had a total increase in kidney and cystic volume of 13% and 32%, respectively, by the end of the study. In the control group, the other 6 patients had increases of 11% and 23%, respectively. eGFR was normal in both groups. Baseline proteinuria was 7.3 mg/m²/hour and 6 mg/m²/hour in the sirolimus- and control groups, respectively. By the end of the study, it was normal in both groups. Three patients had high blood pressure at baseline, but it was normalized at 24 months. Adverse effects were: anemia, diarrhea, and mouth sores. **Conclusions:** Sirolimus did not reduce kidney and cystic volume. No significant increase in proteinuria or decrease in eGFR were observed. Mean blood pressure remained normal.

Key words: sirolimus, autosomal dominant polycystic disease, chronic renal failure, renal volume, nuclear magnetic resonance

Resumen

Introducción: La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) se caracteriza por la aparición de quistes renales. **Objetivos:** Evaluar el crecimiento del volumen renal y de los quistes en los pacientes tratados con sirolimus, en comparación con aquellos que reciben el tratamiento habitual para la PQRAD; evaluar la aparición de efectos adversos relacionados con el uso de sirolimus; evaluar los cambios en la presión arterial, la proteinuria y el filtrado glomerular (FG) estimado. **Materiales y métodos:** Durante 24 meses se asignaron al azar 12 pacientes con PQRAD a un grupo de tratamiento con sirolimus (6 pacientes recibieron sirolimus 2 a 3 mg/m²/día, con un máximo de 5 mg/día) o a un grupo control (bajo tratamiento habitual). **Resultados:** De los 12 pacientes, los 6 pertenecientes al grupo de tratamiento con sirolimus tuvieron, al final del estudio, un aumento del volumen renal total y del volumen quístico del 13% y el 32%, respectivamente. En el grupo control, los 6 pacientes restantes tuvieron aumentos del 11% y el 23%, respectivamente. El FG fue normal para ambos grupos. La proteinuria para los grupos de sirolimus y control fue inicialmente 7.3 mg/m²/h y 6 mg/m²/h, respectivamente. Al finalizar el estudio era normal para ambos grupos. Tres pacientes tenían hipertensión arterial, pero a los 24 meses la presión arterial fue normal. Los efectos adversos observados fueron: anemia, diarrea y úlceras bucales. **Conclusiones:** El sirolimus no disminuyó el volumen renal ni el quístico. No hubo un aumento significativo en la proteinuria o una disminución en el FG. La media de la presión arterial se mantuvo normal.

Palabras clave: sirolimus, poliquistosis renal autosómica dominante, insuficiencia renal crónica, volumen renal, resonancia magnética nuclear

Introducción

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es una enfermedad sistémica, genéticamente determinada y caracterizada por la presencia de quistes renales y nefromegalia progresiva; afecta a una o más generaciones del mismo grupo familiar, tiene una prevalencia entre la tercera y la cuarta década de la vida y conduce a la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en un plazo promedio de 10 años.¹ LA PQRAD está presente en todos los grupos étnicos, con una incidencia de 1 en 500 a 1 000 pacientes nacidos vivos.

Las proteínas codificadas son la poliquistina-1 (PKD-1) y la poliquistina-2 (PKD-2), las cuales actúan regulando la configuración morfológica de las células epiteliales.^{2,3} Predomina la mutación en la PKD-1 (alteración en el cromosoma 16), con la aparición temprana de las lesiones quísticas y la forma fenotípica más grave; es frecuente la

presencia de hipertensión arterial (HTA), vasoconstricción y remodelamiento de la pared de las pequeñas arteriolas. En la forma PKD-2, en general de mejor pronóstico, está afectado el cromosoma 4.^{4,5}

Histológicamente se describe una transformación de la estructura renal con desregulación del epitelio tubular y una acumulación creciente de líquido intraquístico. Asimismo, hay un ritmo elevado de proliferación celular, acompañada por varias anomalías en la secreción de líquido.^{6,7}

Si bien el tratamiento sintomático (control de la HTA y reducción de la proteinuria significativa o masiva)⁸⁻¹⁰ es habitualmente el único utilizado para los pacientes con PQRAD, recientemente se han implementado otras alternativas terapéuticas en modelos con animales, entre ellas el uso de sirolimus, un inhibidor de la proteína m-TOR, con efectos antiproliferativos e inhibitorios sobre el creci-

miento celular que favorece el retardo del crecimiento quístico.¹¹⁻¹³

Objetivos

Los objetivos primarios fueron evaluar el crecimiento del volumen renal total y quístico en los pacientes con PQRAD tratados con sirolimus, y la aparición de eventos adversos relacionados con el uso de sirolimus.

Como objetivo secundario se buscó evaluar las variaciones de la presión arterial (PA), la proteinuria y la depuración de creatinina relacionadas con la evolución de la enfermedad.

Material y métodos

Entre marzo de 2011 y marzo de 2013 estudiamos a 12 niños, luego de comprobar la presencia de PQRAD (todos tenían antecedentes de enfermedad quística renal en más de una generación) (Tabla 1).

Inicialmente y de acuerdo con el estudio ecográfico renal, utilizamos para el diagnóstico de PQRAD los parámetros de Ravine modificados.¹⁴

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: crecimiento porcentual del volumen renal mayor de 5.5% durante el año anterior; filtrado glomerular (FG) mayor de 60 ml/min/1.73 m²; prueba de embarazo en plasma negativa. Fueron excluidos los sujetos con estenosis, insuficiencia vasculorrenal, o ambas; displasia renal multi-quística; hidronefrosis unilateral o bilateral; leucopenia menor de 4 000/mm³; hepatopatías crónicas; coagulopatías; procesos tumorales o enfermedad sistémica asociada (talasemia, diabetes, hipotiroidismo, etc.). Tampoco se consideraron los individuos que estuvieran participando o hubieran participado en un protocolo de estudio con fármacos inmunosupresores en los 3 meses previos, o ante la sospecha de incumplimiento por parte del paciente o de la familia a cargo de éste.

Además, se consideraron criterios que determinaron la suspensión del protocolo: caída persistente del FG mayor del 30% del valor inicial; descenso del recuento de glóbulos blancos a menos de 4 000/mm³ o caída del 50% del recuento de neutrófilos a partir del valor inicial; aparición de procesos linfoproliferativos o tumorales; infecciones que comprometieran un órgano vital (pulmones, corazón, cerebro, meninges) o hemocultivos positivos; alteraciones de los parámetros de la coagulación; prueba de embarazo positiva; enfermedad hepática inflamatoria, infecciosa o tumoral.

La población se dividió aleatoriamente en un grupo de tratamiento con sirolimus (grupo sirolimus) de 6 pacientes y un grupo control (n = 6), sin tratamiento con dicho fármaco.

La dosis inicial indicada de sirolimus fue de 2 a 3 mg/m²/día (máximo 5 mg/día), la cual se fue aumentando o disminuyendo porcentualmente en forma igual e inversamente proporcional al descenso o ascenso de su determinación en sangre y de acuerdo con la respuesta terapéutica esperada.

Tanto al inicio (mes 0) como al final del protocolo (mes 24) se efectuó una resonancia magnética (RMN) abdominal, con un equipo General Electric, modelo Signa

Tabla 1. Características de la población estudiada.

Grupo	Edad (años)	Sexo	Familiar afectado	Tiempo desde el diagnóstico (años)	Primer síntoma diagnosticado					HTA	
					N	H	PrU	HTN	dolor	Inicial	Final
Sirolimus											
1	8	F	padre	3		X	X			No	No
2	19	M	padre	14			X	X		Sí	No
3	11	F	madre	8		X		X		Sí	No
4	9	M	madre	4					X	No	No
5	12	F	padre	8			X			No	No
6	15	F	padre	10	X					No	No
Control											
1	14	F	madre	11		X			X	No	No
2	17	F	madre	13			X	X		Sí	No
3	16	M	padre	13	X					No	No
4	15	M	padre	10		X				No	No
5	9	F	madre	4			X		X	No	No
6	11	F	padre	2	X					No	No

M, masculino; F, femenino; N, ninguno; H, hematuria; PrU, proteinuria; HTA, hipertensión arterial.

1.5 teslas HDXT. Se realizaron secuencias FIESTA T1 y T2 sin contraste, en los planos axial, coronal y sagital. Además del volumen renal, cuando fue posible, se midieron hasta 3 quistes de cada lado, con medición en los 3 planos para calcular su volumen. El volumen renal fue calculado a partir de las imágenes T1, mientras que las imágenes T2 se usaron para estimar el volumen quístico. El volumen quístico total informado correspondió a la sumatoria de todos los quistes medidos en cada paciente.

Al inicio y en forma semestral, hasta el final del estudio, se efectuó una ecografía renal, con un equipo marca MEDISON, modelo MySono U5, y se calculó el volumen renal a partir del producto de las medidas longitudinal-transversal y anteroposterior x 0.5233.

Al inicio y en forma mensual, hasta el final del estudio, se midió la proteinuria de 24 h mediante la técnica de enzimoimmunoensayo (ELISA, expresada en mg/m²/hora). También se calculó la albúmina sérica (ELISA, en g/dl), el colesterol total (ELISA, en mg/dl), la creatinina sérica (ELISA, en mg/dl), el FG (ml/min/1.73 m²), calculada según la nueva ecuación de Schwartz modificada para pacientes pediátricos.¹⁵

Se llevó a cabo la determinación de sirolimus en sangre entera; la muestra se obtuvo a las 12 horas de la última dosis, se recolectó en un tubo preparado para tal fin y se envió rotulada con conservante frío al laboratorio donde se analizó por el método de inmunoensayo. La primera determinación se realizó a las 72 horas de iniciado el tratamiento. En el control clínico se midieron el peso, la talla y la PA (se calculó su percentil de acuerdo con el percentil de la talla para sexo y edad). Además, a las niñas que correspondiera por su grado de desarrollo se les efectuó una prueba de embarazo, antes de ingresar al estudio y, posteriormente, hasta 4 controles anuales.

El estudio tuvo un diseño unicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, en fase III, abierto y controlado, para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con sirolimus en la PQRAD.

La variable principal estudiada fue la tasa de cambio porcentual del volumen renal total y del volumen quístico (bianual). Entre las variables secundarias se tuvo en cuenta el deterioro de la función renal (definida por una reducción del FG superior al 25 % desde el valor inicial), la aparición de HTA y el aumento de la proteinuria superior a 4 mg/m²/h.

Análisis estadístico

Los 12 pacientes se distribuyeron aleatoriamente mediante el programa estadístico EPIDAT 3.0.

El riesgo relativo (RR) > 1, el riesgo en los pacientes expuestos (grupo de sirolimus) y el riesgo en los sujetos no expuestos (grupo control) se utilizaron para evaluar estadísticamente el aumento de los volúmenes renal y quístico como eventos producidos por el tratamiento con sirolimus y a la ausencia de dicho tratamiento.

Se utilizó la prueba de *chi* al cuadrado con corrección de Yates para el análisis de la distribución de probabilidad continua que permitiera evaluar el efecto de la intervención terapéutica entre dos medias apareadas de una población.

Se estableció como nivel de significación estadística un valor de $p < 0.05$.

Para evaluar la relación entre variables continuas (el aumento del volumen renal y el aumento del volumen quístico del riñón respectivo) no paramétricas se empleó el coeficiente de correlación de Spearman (*r*).

Los resultados se presentaron como media \pm desviación estándar (DE) y se utilizaron como soportes estadísticos los programas EPIDAT 3 y GraphPad inStat.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación institucional y tuvo una duración de 24 meses.

Resultados

Ingresaron al estudio 12 pacientes (8 mujeres), con una media de edad de 13 años (8 a 19 años), los cuales se distribuyeron en el grupo de sirolimus (6 pacientes) y el grupo control (6 pacientes) (Tabla 1).

En el grupo de sirolimus, el volumen renal total aumentó desde el inicio hasta la finalización del protocolo un 13% (riesgo en expuestos: 46%), mientras que en el grupo control el incremento fue del 11% (riesgo en no expuestos: 47%) (RR: 0.980730, intervalo de confianza [IC] 95%: 0.894046 a 1.075818).

El valor de *chi* al cuadrado (con corrección de Yates) fue 0.1348 ($p = 0.7135$, no significativo [NS]) (Tabla 2). En el grupo de sirolimus el aumento promedio porcentual del volumen quístico fue del 32% (riesgo en expuestos: 46%) y en el grupo control, dicho incremento fue del 23% (riesgo en no expuestos: 48%).

El RR ante la falta de tratamiento fue de 0.969428 (IC 95%: 0.814781 a 1.153427, NS).

La prueba de *chi* al cuadrado (con corrección de Yates) arrojó un valor de 0.0713 ($p = 0.7895$; NS) (Tabla 2). En el grupo de sirolimus, el valor de *r* entre el aumento del volumen renal y el volumen quístico fue igual a 0.71 ($p = 0.02$, significativo), mientras que en el grupo control, *r* fue igual a 0.6871 ($p = 0.03$, significativo). La dosis media de sirolimus fue de 4 mg/día (3 a 5 mg/día). El valor promedio en sangre entera de sirolimus fue de 8.8 ng/ml (7.9 a 9.5 ng/ml).

Del total de pacientes al inicio del protocolo, solamente 3 (2 en el grupo de sirolimus y 1 en el grupo control) tuvieron registros de PA sistodiastólica entre el percentil 95 y el 99 (promedio de PA sistólica = 138 mm Hg y diastólica = 88 mm Hg). Cumplido el mes 24, los registros promedio en estos 3 pacientes se mantuvieron por debajo del percentil 90 (PA sistólica 110 mm Hg y PA diastólica 68 mm Hg).

En los 6 pacientes del grupo de sirolimus, el valor promedio inicial del FG fue de 100 ml/min/1.73 m², y en los 6 pacientes del grupo control fue de 101 ml/min/1.73 m².

Tabla 2. Incremento del volumen renal y del volumen en el grupo de sirolimus y en el grupo control.

Grupo sirolimus n = 6 pacientes	Mes 0	Mes 24	p
Volumen renal total (media)	502 cm ³	572 cm ³	0.71 (NS)
DE	114 cm ³	130 cm ³	
Porcentaje incremento (media)		13%	
Volumen quístico total (media)	128 cm ³	149 cm ³	
DE	28 cm ³	34 cm ³	
Porcentaje de incremento		32 %	0.78 (NS)
Grupo control n = 6 pacientes			
Volumen renal total (media)	448 cm ³	492 cm ³	0.71 (NS)
DE	144 cm ³	146 cm ³	
Porcentaje de incremento (media)		11%	
Volumen quístico total (media)	143 cm ³	157 cm ³	0.78 (NS)
DE	31 cm ³	38 cm ³	
Porcentaje de incremento (media)		23 %	

n = 12 pacientes.

DE, desviación estándar; NS, no significativo.

Al finalizar el estudio, en el grupo de sirolimus el FG fue de 99 ml/min/1.73 m² y en el grupo control de 102 ml/min/1.73 m² (Figura 1).

Los pacientes con proteinuria significativa (mayor de 4 mg/m²/h) o HTA recibieron enalapril y losartán desde por lo menos 8 semanas antes de comenzar el protocolo.

La proteinuria promedio inicial de todo el grupo de sirolimus fue de 7.3 mg/m²/h; tres de ellos tuvieron proteinuria significativa al comienzo del estudio y recibieron una dosis media de enalapril de 0.22 mg/kg/día (0.18 a 0.32 mg/kg/día) más una dosis media de losartán de 1.1 mg/kg/día (1 a 1.2 mg/kg/día). Uno de estos sujetos redujo su proteinuria a valores fisiológicos.

Al finalizar el estudio, en el mes 24, la proteinuria promedio en todo el grupo de sirolimus fue de 3.9 mg/m²/h.

La proteinuria promedio inicial en el grupo control fue de 6 mg/m²/h; dos pacientes tuvieron proteinuria significativa al comienzo del estudio y recibieron una dosis media de enalapril de 0.26 mg/kg/día (0.21 a 0.30 mg/kg/día) más una dosis media de losartán de 1.2 mg/kg/día (1.1 a 1.2 mg/kg/día). Uno de los sujetos disminuyó su proteinuria a valores fisiológicos.

Al finalizar el protocolo, en el mes 24, la proteinuria promedio en todo el grupo control fue de 3.5 mg/m²/h (Figura 2).

Entre los efectos adversos observados, se registró anemia en dos pacientes, uno de ellos con niveles de ferritina bajos (respondió al tratamiento con la administración de sulfato ferroso en dosis de 5 mg/kg/día); el otro paciente tuvo ferritina normal y baja saturación de transferrina, por lo que recibió sulfato ferroso en dosis de 7 mg/kg/día, junto con ácido fólico y vitamina B. Hubo 4 casos de diarrea aguda, la cual remitió con la disminución transitoria de la administración de sirolimus y una dieta hipofermentativa. También se informó la presencia de aftas en 4 individuos, que se resolvieron con enjuagues bucales con sucralfato, sin necesidad de reducir la dosis de sirolimus.

Discusión

De acuerdo con nuestros conocimientos, ésta es la primera experiencia de tratamiento con sirolimus en pacientes pediátricos con PQRAD. Evaluamos la eficacia de este

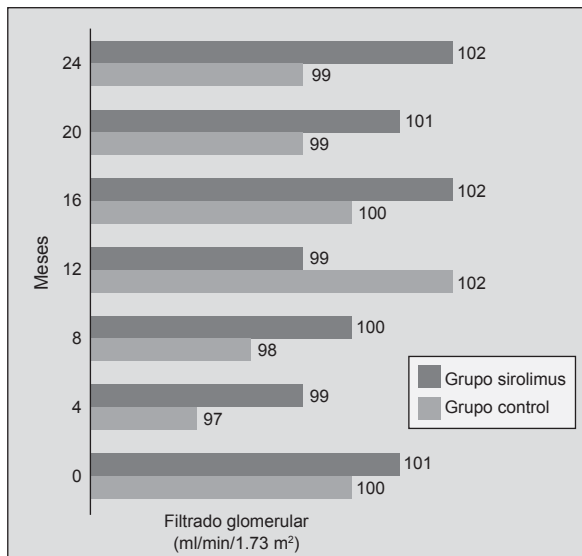


Figura 1. Variación del filtrado glomerular durante el estudio.
n = 12 pacientes.

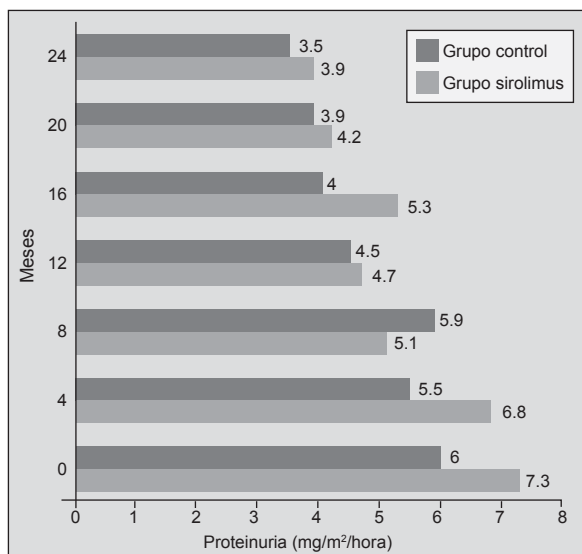


Figura 2. Cambios en el promedio de la proteinuria durante el estudio.
n = 12 pacientes.

fármaco para disminuir el aumento patológico del volumen renal en pacientes con PQRAD; luego de 24 meses de seguimiento, no encontramos diferencias significativas entre el grupo que recibió el tratamiento específico con el inhibidor m-TOR y el grupo control.

La PQRAD es una enfermedad frecuente, que afecta a 1 de cada 400 a 1 000 nacidos vivos, de los cuales, un promedio del 50% presentarán IRCT entre la quinta y la sexta década de la vida.^{16,17} Son varias las mutaciones que se verifican en esta afección,^{18,19} y si bien actualmente los estudios moleculares están disponibles y alcanzan una certeza diagnóstica del 85%,^{20,21} no pudimos establecer el linaje genético de la PQRAD. Sin embargo, tomando en cuenta los criterios epidemiológicos, clínicos y de imágenes hallados, consideramos que la población estudiada reunía las características propias de los pacientes con este tipo de afección. Al respecto, debemos aclarar que los criterios de Ravine fueron considerados exclusivamente para nuestro grupo de pacientes con ultrasonografía renal alterada y antecedentes familiares positivos. No obstante, estos mismos criterios deberían ser considerados cautelosamente frente al diagnóstico con el empleo de RMN,

dado que la detección de pequeños quistes podría arrojar resultados falsos positivos.^{22,23}

La ecografía renal puede evaluar en forma estimativa el volumen del riñón a partir del cálculo geométrico, utilizando dos dimensiones de medida,^{24,25} y si bien este método es en general dependiente del operador,²⁶ nosotros logramos minimizar ese sesgo al participar siempre el mismo médico especialista.

Empleamos la RMN como el método diagnóstico de referencia más sensible para medir el crecimiento del volumen renal, lo que nos permitió controlar en forma específica las variaciones del crecimiento quístico y del riñón.^{27,28}

De manera coincidente con el informe del *Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease*, encontramos una correlación entre el incremento volumétrico renal y de los quistes; sin embargo, probablemente por su edad promedio, nuestra población no presentó una reducción consecuente del FG²⁹ y, si bien el aumento porcentual del volumen quístico duplicó al renal, creemos que esta diferencia correspondió no sólo al crecimiento de cada quiste presente, sino también al reclutamiento de nuevos quistes aparecidos durante los dos años que duró el estudio. Entre los principales trabajos sobre PQRAD tratada con el inhibidor m-TOR, mencionamos el estudio SUISSE, efectuado en 100 pacientes, en el que no se demostraron diferencias en el incremento del volumen renal ni en la variación del FG luego de 18 meses de seguimiento.³⁰

También, Walz llevó a cabo el control durante 2 años de un grupo tratado con everolimus y de un grupo control y, si bien los informes durante el primer año del protocolo mostraron una reducción significativa del volumen renal en el grupo de tratamiento, al finalizar el estudio se había perdido esa diferencia parcial.³¹

Nuestra población tuvo un FG normal inicial y las tres manifestaciones clínicas presentes fueron la hematuria intermitente, la proteinuria significativa y la HTA, estas dos últimas controladas, posiblemente, a partir del empleo de enalapril y losartan.^{32,33} Al respecto existe consenso en enfatizar que la persistencia de la PA aumentada y de la proteinuria patológica constituye un factor preponderante de riesgo, y que ambos cuadros representan las complicaciones clínicas habituales de la enfermedad.³⁴ En nuestro caso, si bien al finalizar el protocolo sólo 3 pacientes presentaban proteinuria significativa mínima, creemos probable la aparición de una sintomatología más notoria en el futuro, considerando por un lado el tiempo limitado del estudio y el hecho de no haber podido reducir la nefromegalia.

Entre las posibles razones para la falta de eficacia terapéutica, deberíamos pensar en una dosis insuficiente de sirolimus, en comparación con la indicada proporcionalmente en animales. En informes recientes se verificó que la dosis habitual empleada no reduce la actividad de las células epiteliales quísticas.^{35,36} Se sugiere también que el modelo de la PKD-1 en animales responde de manera diferente al tratamiento en seres humanos.^{37,38}

Con respecto a los efectos adversos relacionados con el tratamiento específico, dos de nuestros pacientes tuvieron anemia ferropénica, causada probablemente por varios mecanismos, incluida la interferencia con la proliferación de las células eritroides primitivas. La administración de sulfato ferroso y ácido fólico corrigió esta alteración, sin que fuera necesario el uso de eritropoyetina en ningún caso.^{39,40}

La diarrea, presente en cuatro niños durante el tratamiento, desapareció rápidamente con la reducción temporal en la dosis de sirolimus y una dieta adecuada.⁴¹

Si bien, en coincidencia con el estudio SIRENA, no pudimos detener o retrasar la nefromegalia, a diferencia de dicha investigación, durante el uso del inhibidor m-TOR no registramos un incremento de la proteinuria.⁴²⁻⁴⁴

Por último, la aparición de lesiones bucales (úlceras, glositis, gingivitis, etc.) causadas por el sirolimus (al parecer dependiente de la dosis) afectó a cuatro de nuestros pacientes; éstas desaparecieron después del tratamiento local con sucralfato.⁴⁵

Nuestro trabajo tiene varias limitaciones: en primer lugar, la realización del estudio sobre un número relativamente pequeño de pacientes debe considerarse una restricción estadística importante; además, deberíamos considerar que quizá la duración del protocolo pudo ser

insuficiente para evaluar los potenciales efectos terapéuticos del sirolimus sobre el crecimiento quístico y renal.

Conclusión

Después de 24 meses de estudio en nuestra población pediátrica, no pudimos demostrar que el sirolimus retrase el crecimiento del volumen renal o el quístico, aunque la PA se mantuvo normal y las otras dos variables consideradas de mal pronóstico (proteinuria patológica y descenso del FG) no se modificaron significativamente. Además, los efectos adversos fueron leves y controlables.

La realización de estudios futuros con un número mayor de pacientes podría aportar datos más concluyentes al respecto.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

PQRAD, poliquistosis renal autosómica dominante; FG, filtrado glomerular; IRCT, insuficiencia renal crónica terminal; PKD-1, poliquistina-1; PKD-2, poliquistina-2; HTA, hipertensión arterial; PA, presión arterial; RMN, resonancia magnética nuclear; ELISA, técnica de enzimoimmunoensayo; RR, riesgo relativo; DE, desviación estándar; IC, intervalo de confianza; NS, no significativo; r, coeficiente de correlación de Spearman

Cómo citar este artículo

Liern JM, Codianni P, Mora F, Vallejo G. Uso de sirolimus en pacientes pediátricos con poliquistosis renal autosómica dominante. *Salud i Ciencia* 20(8):811-6, Oct 2014.

How to cite this article

Liern JM, Codianni P, Mora F, Vallejo G. Use of sirolimus in pediatric patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Salud i Ciencia* 20(8):811-6, Oct 2014.

Autoevaluación del artículo

La poliquistosis renal autosómica dominante es una enfermedad sistémica, genéticamente determinada y caracterizada por la presencia de quistes renales y nefromegalia progresiva. Recientemente se han demostrado otras alternativas terapéuticas en modelos con animales, entre ellas el sirolimus, un inhibidor de la proteína m-TOR que tendría efectos antiproliferativos e inhibitorios sobre el crecimiento celular. Con su utilización se observó un retardo del crecimiento quístico y la preservación por más tiempo de la función renal.

¿En la poliquistosis renal autosómica dominante debe estudiarse la ascendencia familiar del paciente?

A, Sí, siempre; B, Sólo debe estudiarse a la madre o al padre; C, No es necesario estudiar a los padres; D, Sólo se estudiará si el paciente tiene hipertensión arterial; E, Sólo se deben estudiar a los padres que presentan síntomas de la enfermedad.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/142541

Bibliografía

- Harris PC, Torres VE, et al. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 60:321-337, 2009.
- Boyer O, Niaudet P, et al. Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosed in utero or at birth. *Pediatr Nephrol* 22:380-388, 2007.
- Avner E, Sweeney W. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 26:675-692, 2011.
- García-González MA, Menezes LF, Piontek KB, et al. Genetic interaction studies link autosomal dominant and recessive polycystic kidney disease in a common pathway. *Hum Mol Genet* 16:1940-1950, 2007.
- Kim I, Li C, Liang D, Chen XZ, et al. Polycystin-2 expression is regulated by a PC2-binding domain in the intracellular portion of fibrocystin. *J Biol Chem* 283:31559-31566, 2008.
- Yoder BK. Role of primary cilia in the pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 18:1381-1388, 2007.
- Waters AM, Beales PL. Ciliopathies: an expanding disease spectrum. *Pediatr Nephrol* 26:1039-1056, 2011.
- De Almeida EA, de Oliveira EI, et al. Ambulatory blood pressure measurement in young normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Rev Port Cardiol* 26:235-243, 2007.
- Ecder T, Chapman AB, Brosnahan GM, et al. Effect of antihypertensive therapy on renal function

- and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 35:427-432, 2000.
- Bergmann C, Zerres K. Early manifestations of polycystic kidney disease. *Lancet* 369:2157, 2007.
- Zafar I, Ravichandran K, Belibi FA, et al. Sirolimus attenuates disease progression in an orthologous mouse model of human autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 78(8):754-761, 2010.
- Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, et al. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant* 21(3):598-604, 2006.
- Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16(1):46-51, 2005.
- Ravine D, Gibson RN, Walker RG, et al. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 343: 824-827, 1994.
- Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 20:629-637, 2009.
- Dell KM. The spectrum of polycystic kidney disease in children. *Adv Chronic Kidney Dis* 18(5):339-347, 2011.
- Chapman AB. Autosomal dominant polycystic

- kidney disease: time for a change? *J Am Soc Nephrol* 18(5):1399-1407, 2007.
- Kim I, Fu Y, Hui K, Moeckel G, Mai W, et al. Fibrocystin/polyductin modulates renal tubular formation by regulating polycystin-2 expression and function. *J Am Soc Nephrol* 19:455-468, 2008.
- Fliegau M, Benzing T, Oman H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:880-893, 2007.
- Grantham JJ, Cook LT, Wetzel LH, et al. Evidence of extraordinary growth in the progressive enlargement of renal cysts. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:889-896, 2010.
- Pei Y. Practical genetics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 118(1):c19-30, 2011.
- Liebau M, Serra A. Looking at the (w) hole: magnet resonance imaging in polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 28:1771-1783, 2013.
- Chapman AB, Wei W. Imaging approaches to patients with polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 31:237-244, 2011.
- Avni FE, Garell L, Cassart M, et al. Perinatal assessment of hereditary cystic renal diseases: the contribution of sonography. *Pediatr Radiol* 36:405-414, 2006.
- Avni FE, Guissard G, Hall M, Janssen F, DeMaertelaer V, Rypens F. Hereditary polycystic kidney diseases in children: changing sonographic patterns through childhood. *Pediatr Radiol* 32:169-174,

- 2002.
26. Chakraborty S, McHugh K. Cystic diseases of the kidney in children. *Imaging* 17:69-75, 2005.
27. Cadnapaphornchai MA, Masoumi A, Strain JD, et al. Magnetic resonance imaging of kidney and cyst volume in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:369-376, 2010.
28. Torres VE, King BF, Chapman AB, Brummer ME, et al. Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:112-120, 2007.
29. Arlene b. Chapman, Lisa m. Guay-Woodford. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney International* 64:1035-1045, 2003.
30. Serra A, Kistler A, Poster D, et al. Clinical proof-of-concept trial to assess the therapeutic effect of sirolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: SUISE ADPKD study. *BMC Nephrology* 8:13, 2007.
31. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nurnberger J, Wanner C, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 363:830-840, 2010.
32. Liern M, Diéguez S, De Reyes V. Antiproteinuric effect of use additive of enalapril and losartan in normotensive pediatric patients with proteinuria. *Rev Esp Nefrol* 24(6):553-558, 2004.
33. De Almeida EA, de Oliveira EI, Lopes JA, et al. Ambulatory blood pressure measurement in young normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Rev Port Cardiol* 26:235-243, 2007.
34. Ozkok A, Akpınar TS, Tufan F, Kanitez NA, et al. Clinical characteristics and predictors of progression of chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: a single center experience. *Clin Exp Nephrol* 17(3):345-351, 2013.
35. Novalic Z, van der Wal AM, Leonhard WN, Koehl G, Breuning MH, et al. Dose-dependent effects of sirolimus on mTOR signaling and polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 23:842-853, 2012.
36. Canaud G, Knebelmann B, Harris PC, Vrtovsnik F, et al. Therapeutic mTOR inhibition in autosomal dominant polycystic kidney disease: what is the appropriate serum level? *Am J Transplant* 10:1701-1706, 2010.
37. Shillingford JM, Piontek KB, Germino GG, Weimbs T. Rapamycin ameliorates PKD resulting from conditional inactivation of Pkd1. *J Am Soc Nephrol* 21:489-497, 2010.
38. Zafar I, Belibi FA, He Z, et al. Long-term rapamycin therapy in the Han:SPRD rat model of polycystic kidney disease (PKD) Nephrol Dial Transplant 24:2349-2353, 2009.
39. Thunait O, Beaumont C, Chatenoud L, Lechaton S, et al. Anemia after Late Introduction of Sirolimus May Correlate with Biochemical Evidence of a Chronic Inflammatory State. *Transplantation* 80(9):1212-1219, 2005.
40. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, et al. Efficacy of erythropoietin administration in the treatment of anemia immediately after renal transplantation. *Transplantation* 79(3):367-368, 2005.
41. Oppenheimer F, Alonso A, Arias M, Campistol JM, et al. Manejo de sirolimus en la práctica clínica. *Nefrología* 26(Suppl 2):64-93, 2006.
42. Perico N, Remuzzi A, Remuzzi G. Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD. (Sirena study) clinical Research Center for Rare Diseases, *J Am Soc Nephrol* 21(6):1031-1040, 2010.
43. Fick-Brosnahan GM, Belz MM, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. Relationship between renal volume growth and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: a longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 39:1127-1134, 2002.
44. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 354(20):2122-2130, 2006.
45. Van Gelder T, Ter Meulen CG, Hene R, et al. Oral ulcers in kidney transplant recipients treated with sirolimus and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 75(6):788-791, 2003.

Curriculum Vitae abreviado del autor

José Miguel Liern. Médico pediatra, título otorgado por concurso de antecedentes y evaluación, Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires, diciembre 1989. Nefrólogo infantil, título otorgado mediante concurso de antecedentes y evaluación, Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad de Buenos Aires, noviembre 1994. Médico asistente de planta, Servicio de Nefrología Infantil, Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires, 30 horas semanales, cargo obtenido por concurso de antecedentes en el año 2009.