



Updates in the Management of Chronic Kidney Disease – Metabolic Bone Disease in Children

XIII Congreso Dominicano de Nefrología

September 13, 2024

Nilka deJesús-González, MD, MSc, FAAP

Associate Professor, University of Puerto Rico-School of Medicine

Medical Director, Auxilio Mutuo Transplant Center

Medical Director, Pediatric Kidney Transplant Program

Disclosures

Name of Organization

- Mallinckrodt

Relationship

- Speakers Bureau

Topics

1. Review recent highlights in the evolving field of CKD-MBD pathophysiology.
2. Review current evidence supporting treatment strategies of CKD-MBD in children

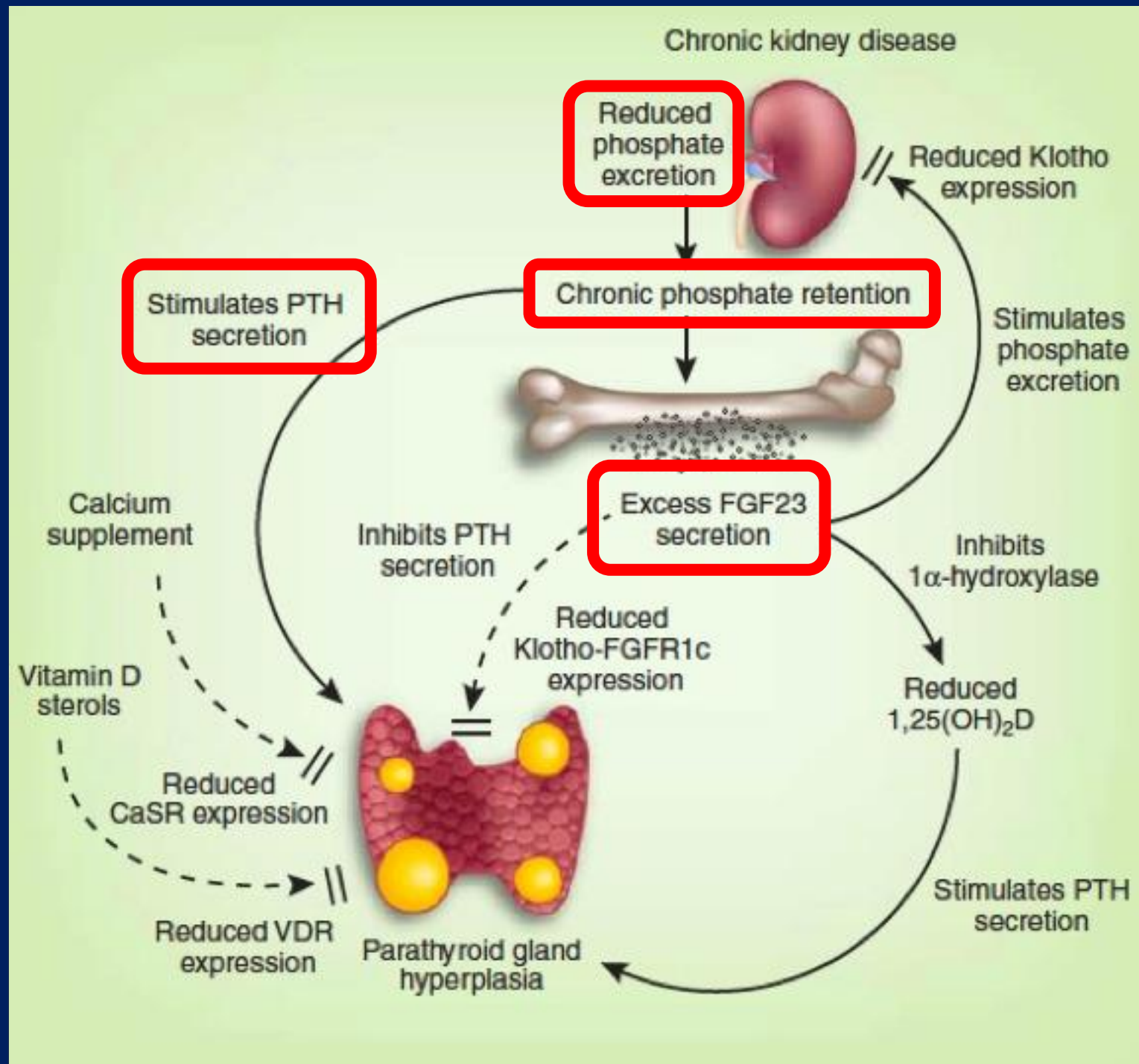


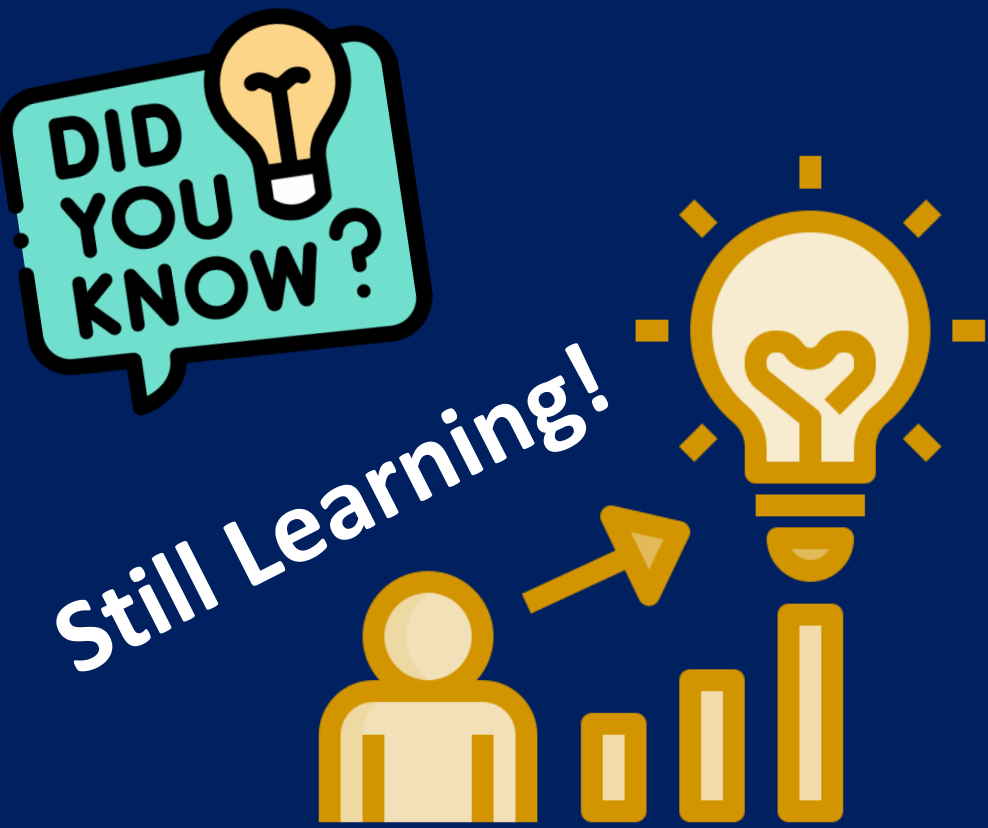
Pathophysiology

"Key Players"

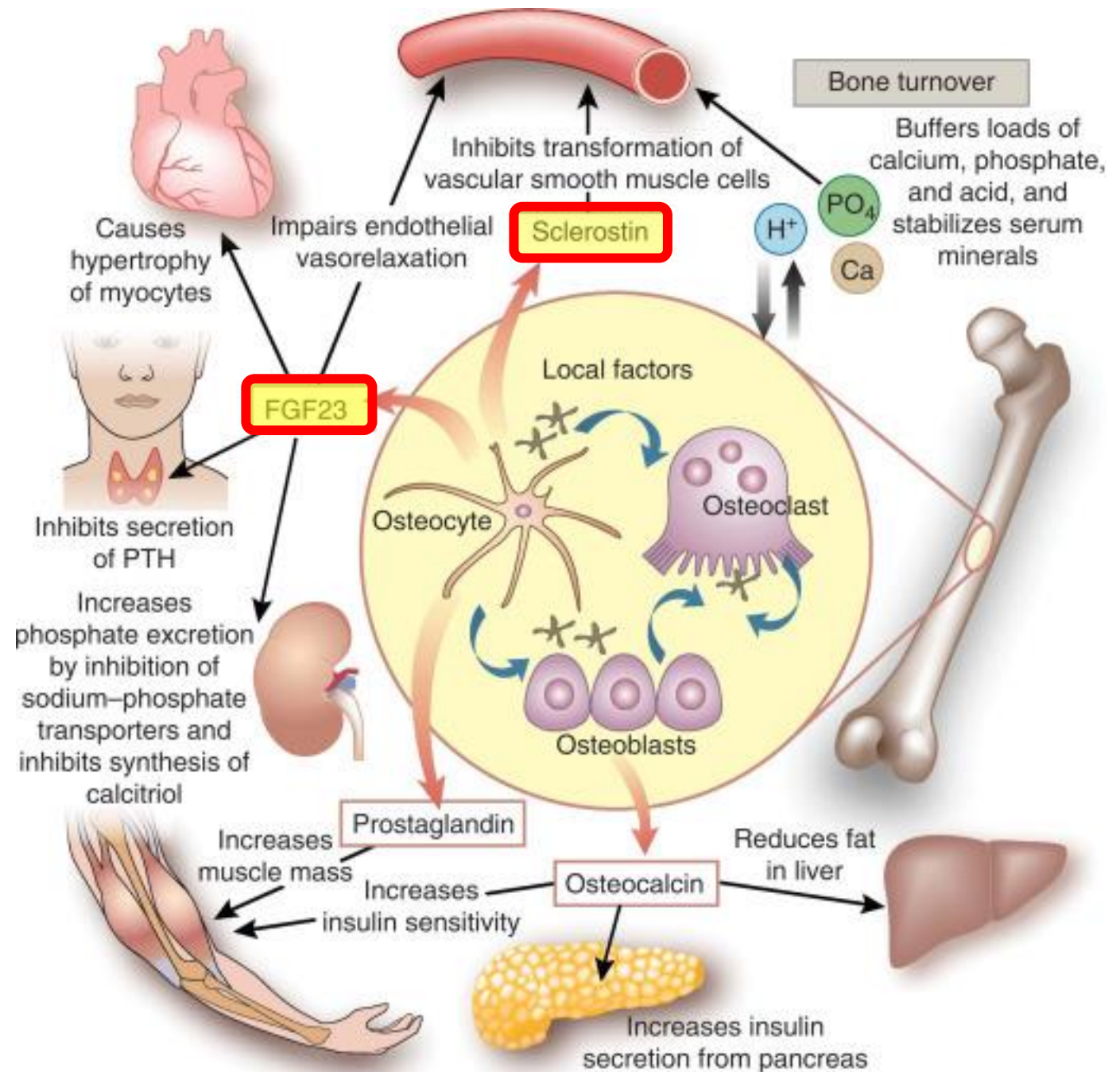
(Ph, FGF 23 and PTH)

Komamba et al KI (2010)
Drueke T Endotext (2021)

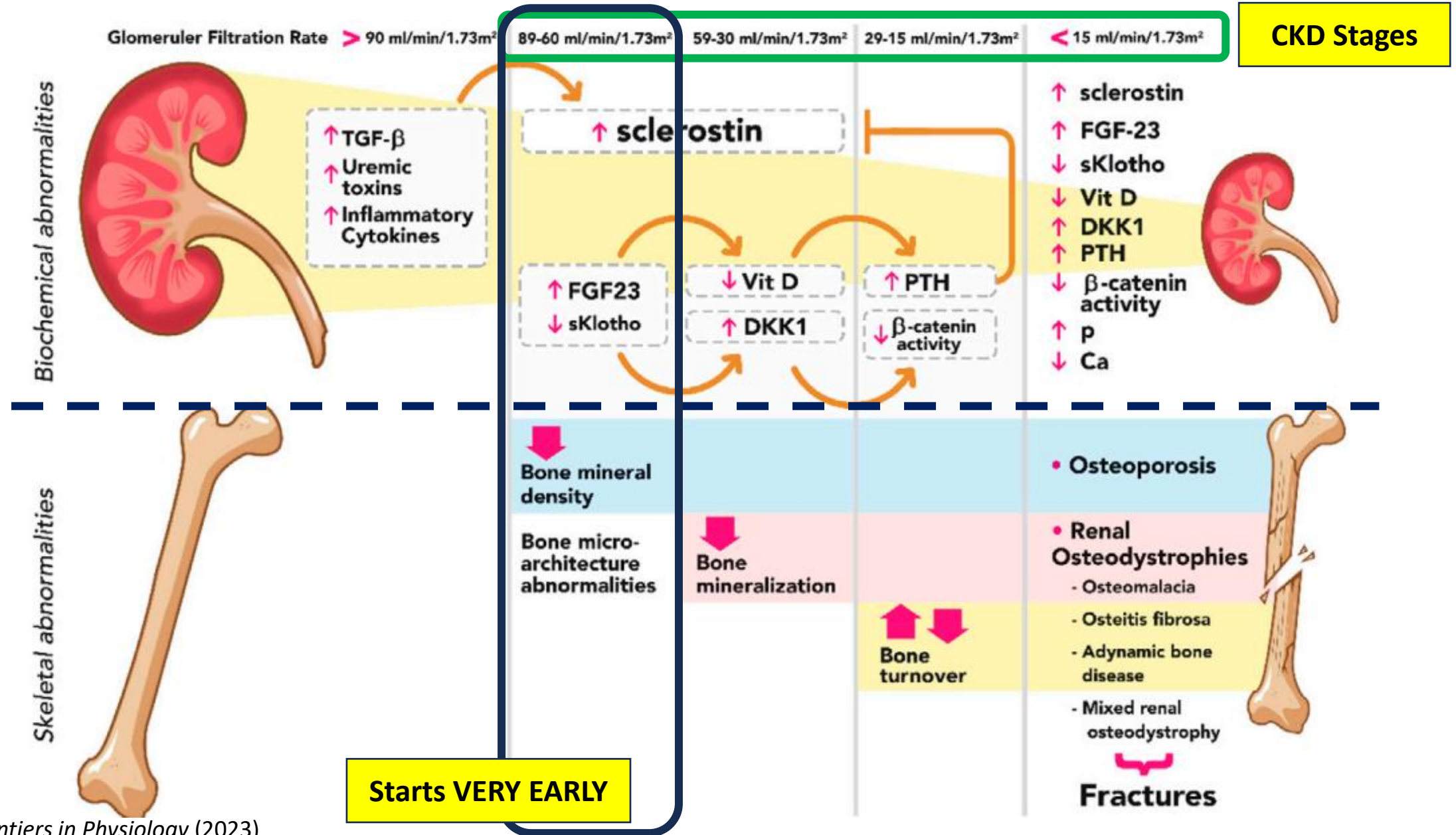




Bone cells have multiple endocrine functions



Biochemical and Skeletal Abnormalities in CKD



Late Complications



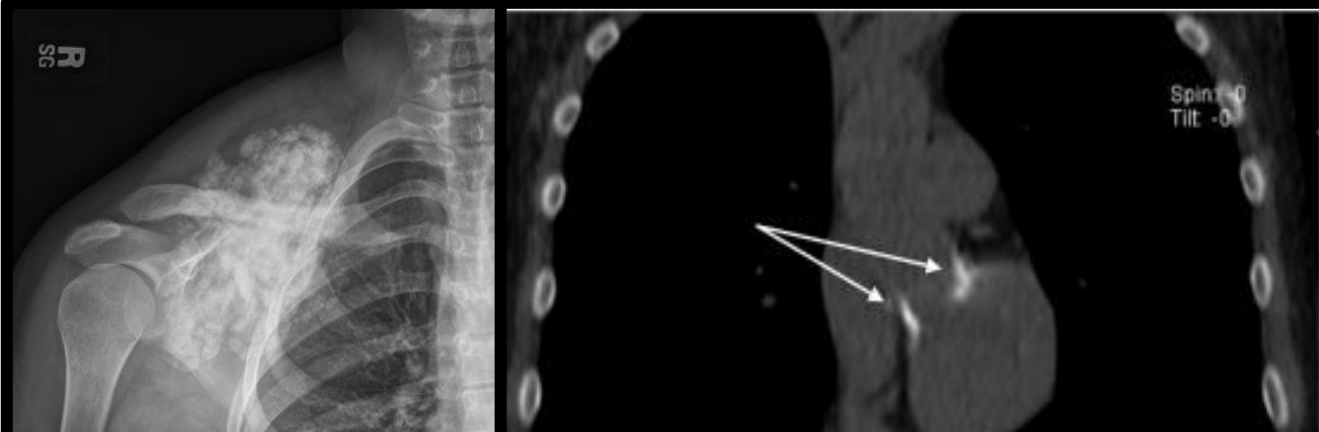
Rickets



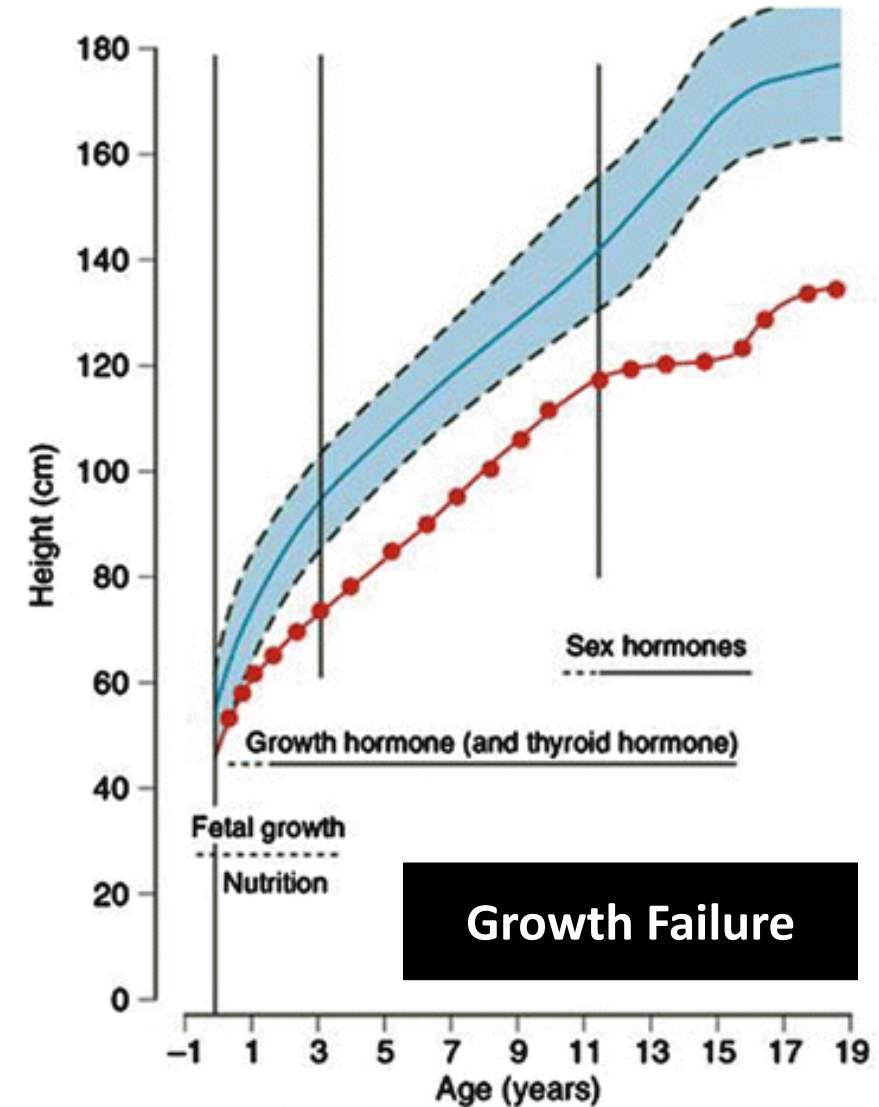
Slipped capital femoral epiphysis



Fractures



Calcinosis



Diagnosis



2006

CKD-MBD

1. Biochemical Abnormalities

2. Bone Abnormalities

3. Extraskeletal Calcifications

Treatment



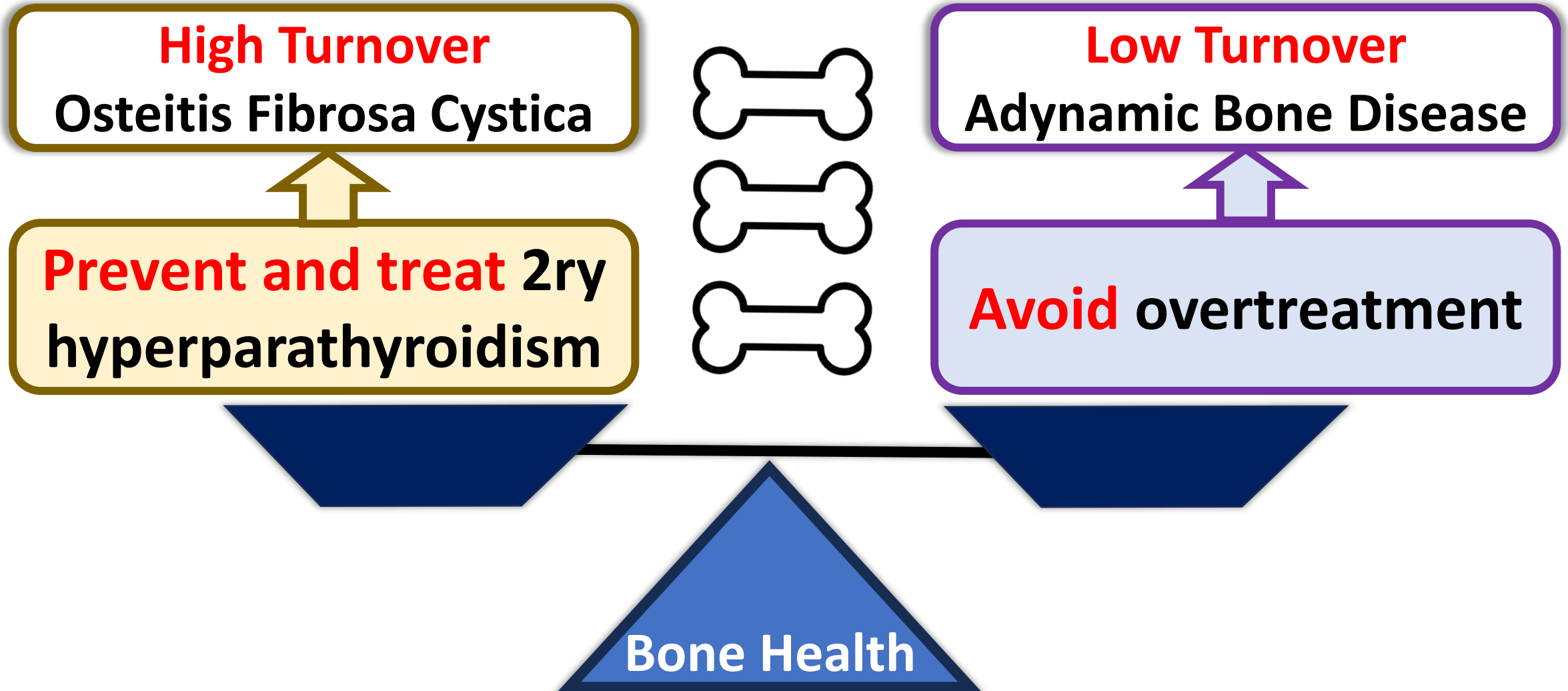
CKD-MBD

1. Abnormal phosphate and calcium levels

2. Abnormal PTH levels

3. Abnormal vitamin D levels

Management Goals



Calcium and Phosphate Treatment Goal

Maintain calcium and phosphate levels within the age-appropriate normal range.

	Age-specific values			
	iCa mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	
0–5 months	1.22–1.40	8.7–11.3	5.2–8.4	0–15 days
6–12 months	1.20–1.40	8.7–11.0	5.0–7.8	15–30 days
1–5 years	1.22–1.32	9.4–10.8	4.5–6.5	1–<10 years
6–12 years	1.15–1.32	9.4–10.3	3.6–5.8	10–<13 years
13–20 years	1.21–1.30	8.8–10.2	2.3–4.5	13–<15 years
–	–	–	–	15–<17 years
–	–	–	–	17–<19 years

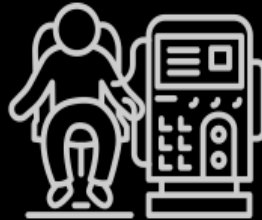
**Lower
High
Serum
Phosphate**



Dietary Restriction



Phosphate Binders



Dialysis Removal



Dietary Restriction

(based on **age, serum PTH levels, and serum phosphorus**)

↑ PTH and nml phosphorus

Restrict dietary Ph intake to **100% DRI for age**

- 0 to 0.5 years – 100 mg/day
- 0.5 to 1 year – 275 mg/day
- 1 to 3 years – 460 mg/day
- 4 to 8 years – 500 mg/day
- 9 to 19 years – 1250 mg/day

↑ PTH and ↑ phosphorus

Restrict dietary Ph intake to **80% DRI for age**

- 0 to 0.5 years – 80 mg/day
- 0.5 to 1 year – 220 mg/day
- 1 to 3 years – 368 mg/day
- 4 to 8 years – 400 mg/day
- 9 to 19 years – 1000 mg/day



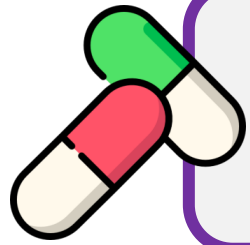
Dietary Restriction

(based on **age, serum PTH levels, and serum phosphorus**)



Keep in Mind

1. Avoid severe protein restriction → malnutrition
2. Not all phosphate content is the same; assess bioavailability.
3. Look for all phosphate sources, including meds (lisinopril and amlodipine) and processed foods.



Phosphate Binders



Aluminum
Hydroxide

Magnesium
Hydroxide

Sevelamer
carbonate

Lanthanum
carbonate

1970s

1980s

1990s

2000s

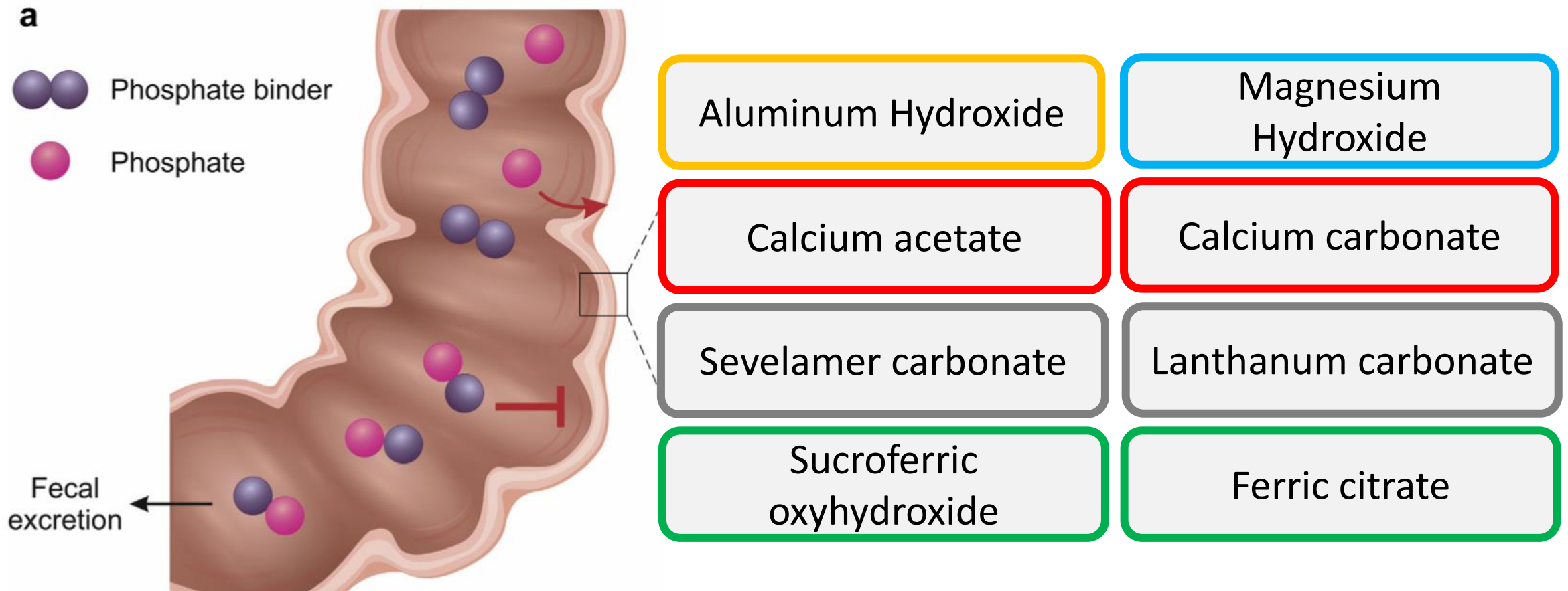
2010s

Calcium acetate,
Calcium carbonate

Sucroferric
oxyhydroxide

Ferric citrate

Mechanisms of Action: *Phosphate Binders*



Exchange of the anion phosphate with an active cation (carbonate, acetate, oxyhydroxide, and citrate) to form a nonabsorbable compound that is excreted in feces.

Table 1. Main advantages and **disadvantages** of currently used phosphate binders

Carvalho et al *KI* (2019)

Drug	Usual dose (pill burden) ^a	Advantages	Disadvantages
Calcium carbonate	500–1250 mg (3–6 tablets)	Lower pill burden	Calcium overload
Calcium acetate	667 mg (6–12 capsules)	As effective as calcium carbonate	Calcium overload High pill burden
Sevelamer hydrochloride	800 mg (6–12 capsules)	↓ LDL-cholesterol levels, better survival in HD	High pill burden, GI side effects, metabolic acidosis
Sevelamer carbonate	800 mg (6–12 capsules)	↓ LDL-cholesterol levels, better survival in HD	High pill burden, GI side effects

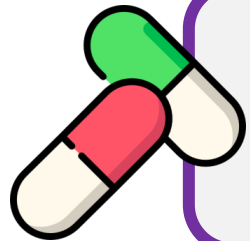
Table 1. Main advantages and disadvantages of currently used phosphate binders

Carvalho et al *KI* (2019)

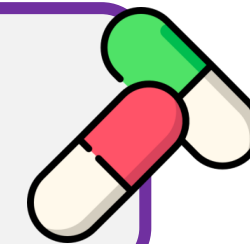
Lanthanum carbonate	250–1000 mg (3–6 chewable tablets)	Lower pill burden, good GI tolerance	Low solubility Tissue accumulation, eg, bone
Ferric citrate	210 mg (4–5 tablets)	Lower pill burden, ↓ iron supplementation ↓ ESA doses	GI side effects (mild)
Sucroferric oxyhydroxide	500 mg (2–6 chewable tablets)	Lower pill burden	GI side effects (mild)

ESA, erythropoiesis stimulating agents; GI, gastrointestinal; HD, hemodialysis; LDL, low-density lipoprotein.

^aBased on package leaflet information or cited clinical trials.



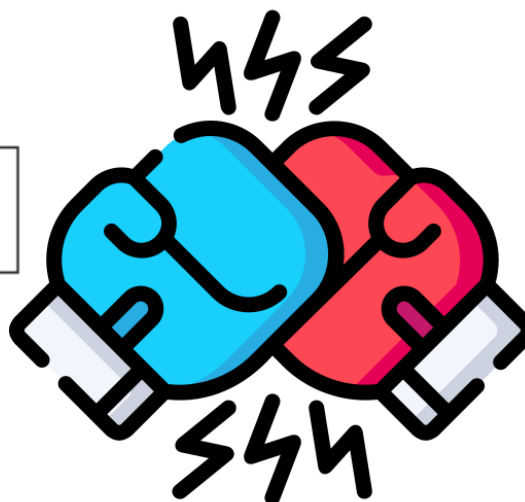
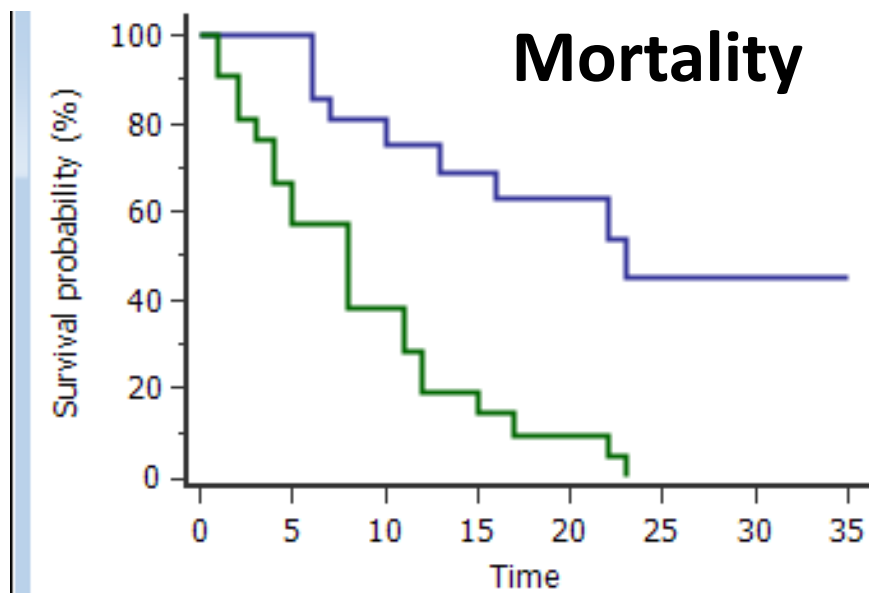
Phosphate Binders



Calcium-Based

vs

Non-Calcium-Based



COST



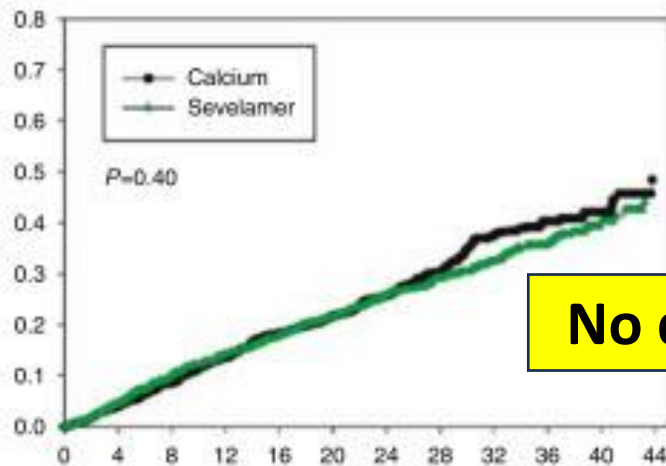
Phosphate Binders

4.1.6: In **adult** patients with CKD G3a–G5D receiving phosphate-lowering treatment, we suggest **restricting the dose of calcium-based phosphate binders** (2B). In **children** with CKD G3a–G5D, it is reasonable to **base the choice of phosphate-lowering treatment on serum calcium levels** (Not Graded).

a

Cumulative incidence of all-cause mortality

All-cause mortality: overall study population

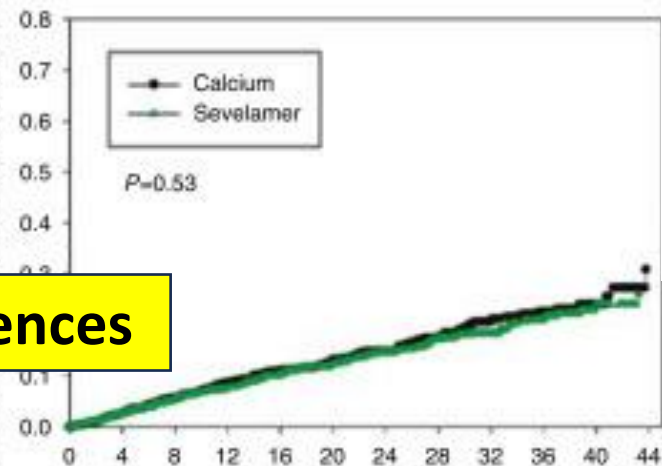


No differences

d

Cumulative incidence of cardiovascular mortality

Cardiovascular mortality: overall study population



original article

<http://www.kidney-international.org>

© 2007 International Society of Nephrology

see commentary on page 1041

Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients

WN Suki¹, R Zabaneh², JL Cangiano³, J Reed⁴, D Fischer⁵, L Garrett⁶, BN Ling^{7,*}, S Chasan-Taber⁸, MA Dillon⁸, AT Blair⁸ and SK Burke⁸

¹Renal Section, Department of Medicine, The Kidney Institute and Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; ²Northwest Louisiana Nephrology, Shreveport, Louisiana, USA; ³Jose Cangiano Nephrology, San Juan, Puerto Rico, USA; ⁴Nephrology Associates, Columbus, Mississippi, USA; ⁵Kidney and Hypertension Center, Cincinnati, Ohio, USA; ⁶Wake Nephrology, Raleigh, North Carolina, USA; ⁷Mountain Kidney Associates, Asheville, North Carolina, USA and ⁸Genzyme Corporation, Cambridge, Massachusetts, USA

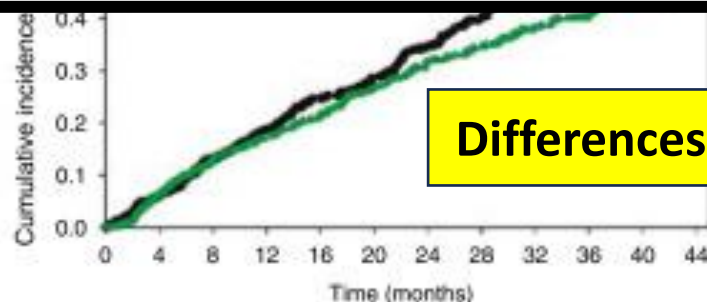
DCOR Study (2007)

EDITORIAL · Volume 51, Issue 3, P362-365, March 2008

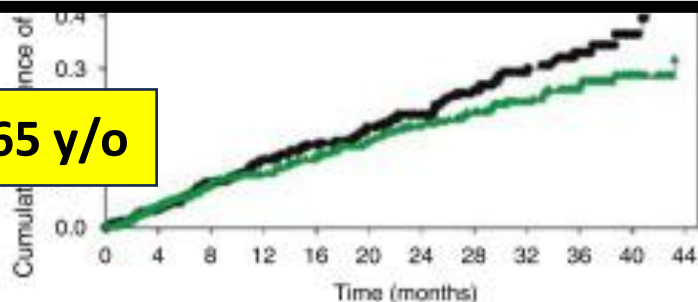
Phosphate Binder Choice in Dialysis Patients: A Call for Evidence-Based Rather Than Marketing-Based Clinical Practice

[Wolfgang C. Winkelmayer, MD, ScD](#) ^a  · [Marcello Tonelli, MD](#)^b

[Affiliations & Notes](#)  [Article Info](#)  [Linked Articles \(1\)](#) 



Differences in > 65 y/o



No. at risk	472	387	318	274	238	212	185	148	102	62	24	5
Calcium	455	374	307	275	254	222	196	172	137	97	41	11
Sevelamer												

No. at risk	472	387	318	274	238	212	185	148	102	62	24	5
Calcium	455	374	307	275	254	222	196	172	137	97	41	11
Sevelamer												

- Number of subjects:
 - 2103 initially randomized
 - 1068 completed the study

LANDMARK Study (2021)

JAMA. 2021 May 18; 325(19): 1946–1954.

Published online 2021 May 18. doi: 10.1001/jama.2021.4807; 10.1001/jama.2021.4807

PMCID: PMC813

PMID: 3400

Effect of Treating Hyperphosphatemia With Lanthanum Carbonate vs Calcium Carbonate on Cardiovascular Events in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Hemodialysis

The LANDMARK Randomized Clinical Trial

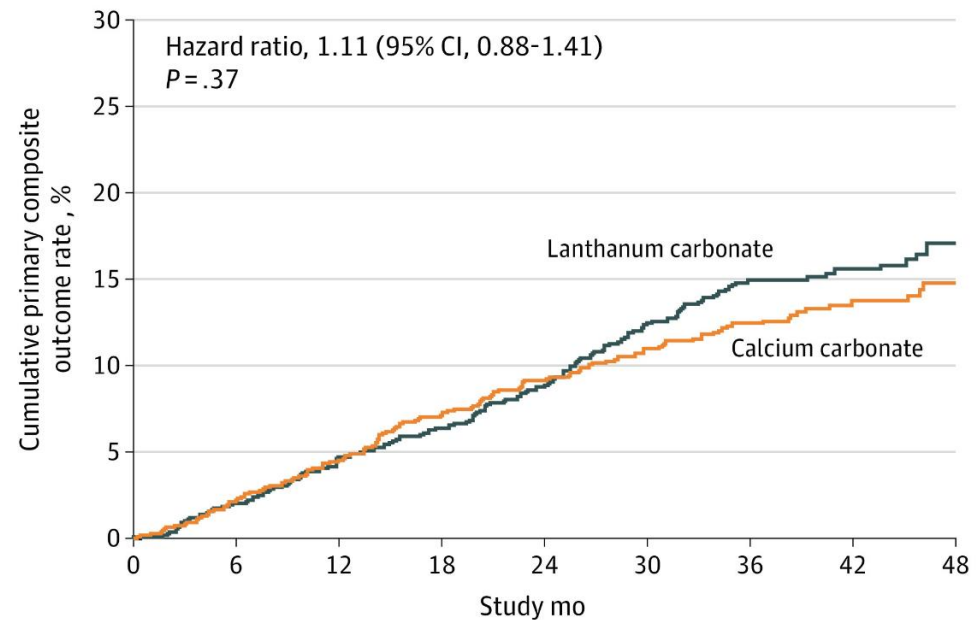
• **Design:** multicenter, randomized, open-label, parallel trial

- **P:** HD patients
- **I:** lanthanum carbonate
- **C:** calcium carbonate
- **O:** CV event and all-cause mortality.

• **Number of subjects:**

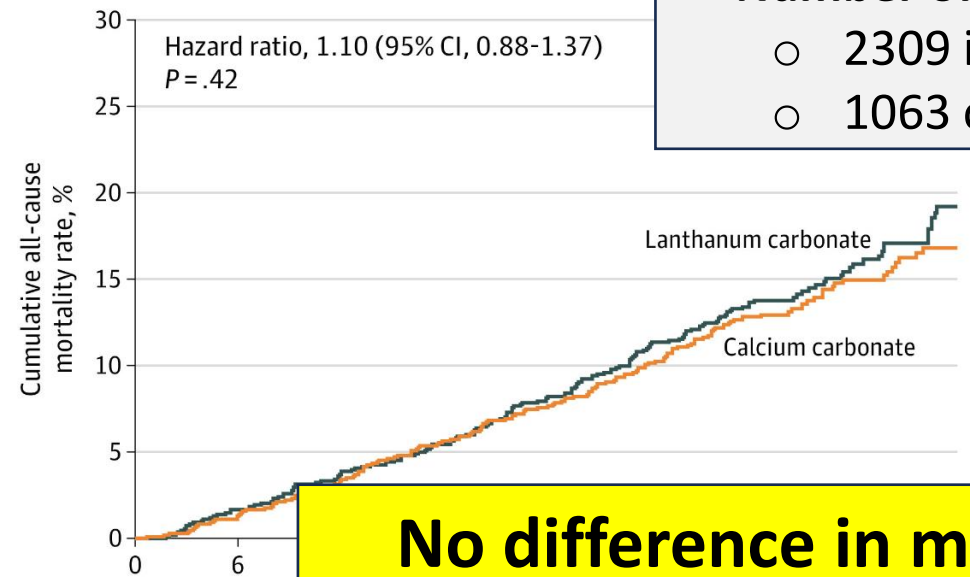
- 2309 initially randomized
- 1063 completed the study

A Primary composite outcome



No. at risk								
Lanthanum carbonate								
1063	688	907	860	805	731	634	349	202
Calcium carbonate								
1072	996	925	866	814	754	660	351	195

B All-cause mortality



No. at risk								
Lanthanum carbonate								
1063	999							
Calcium carbonate								
1072	912	955	908	864	808	711	377	214

No difference in mortality or CV outcomes. Is it really calcium overload the cause of CVD?

Mineral Metabolism and Cortical Volumetric Bone Mineral Density in Childhood Chronic Kidney Disease

Michelle R. Denburg, Anne K. Tsampalieros, Ian H. de Boer, Justine Shults, Heidi J. Kalkwarf, Babette S. Zemel, Debbie Foerster, David Stokes, and Marv B. Leonard

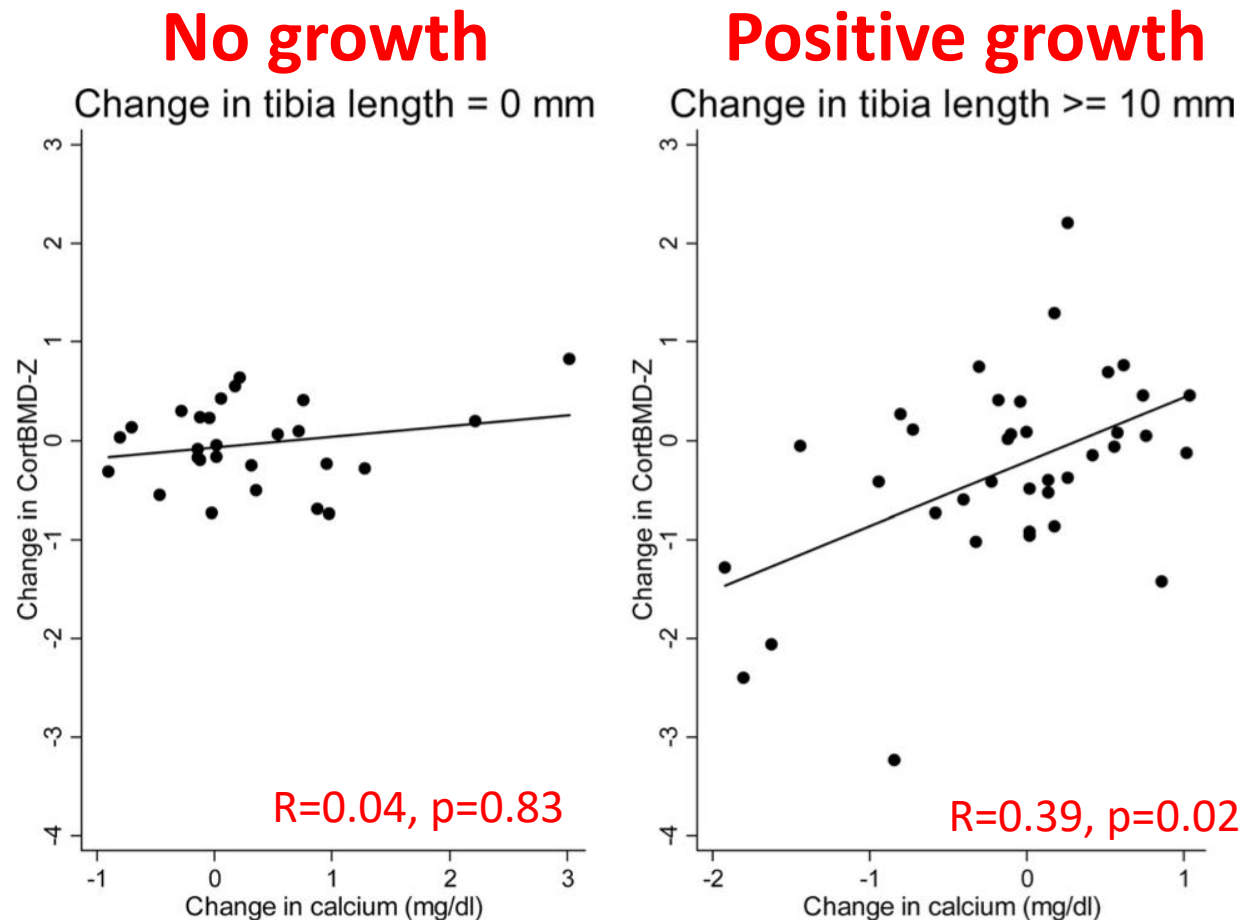
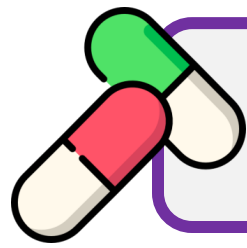


Figure 1. Association between change in CortBMD Z-score and change in calcium differs by change in tibia length.

Among children with greater growth, lower serum calcium levels were independently associated with **lower** cortical volumetric BMD Z-scores.

Higher risk of future fractures

Calcium is essential of the unique needs of the growing skeleton



Phosphate Binders



No hypercalcemia

- ✓ Calcium-based phosphate binder.
- ✓ Use depends on tolerance and availability.
- ✓ IMPORTANT: Total dose of elemental calcium **should not exceed 2x DRI for age**, including dietary calcium intake.

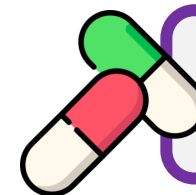
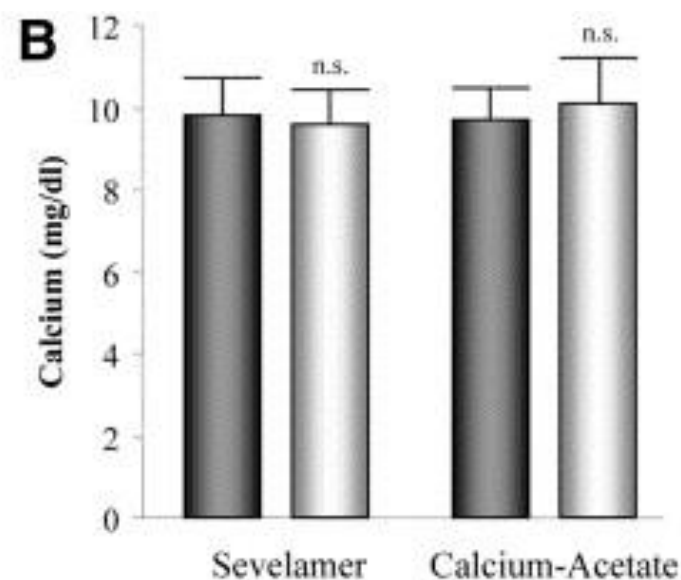
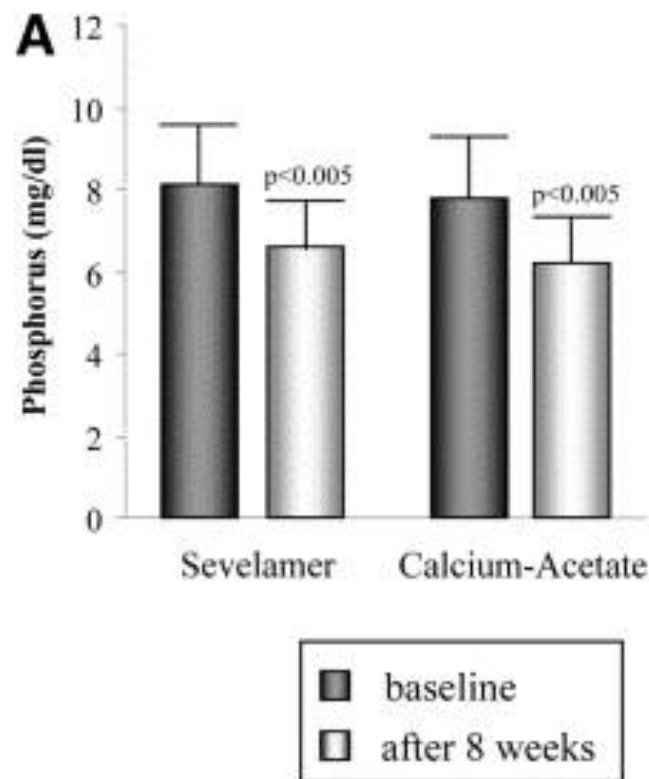
Hypercalcemia

- ✓ Non-calcium-based phosphate binder preferred to minimize the risk of soft tissue calcifications.

A Randomized Crossover Trial Comparing Sevelamer With Calcium Acetate in Children With CKD

[Anne-Kathrin Pieper, MD](#) · [Dieter Haffner, MD](#) · [Bernd Hoppe, MD](#) · ... · [Amrey Stübinger, MD](#) · [Gesche Düker, MD](#) ·

[Uwe Querfeld, MD](#)  ... [Show more](#)

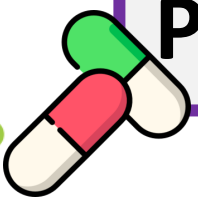


Phosphate Binders

Sevelamer carbonate lowers serum phosphorus as effectively as calcium acetate without serious adverse effects.

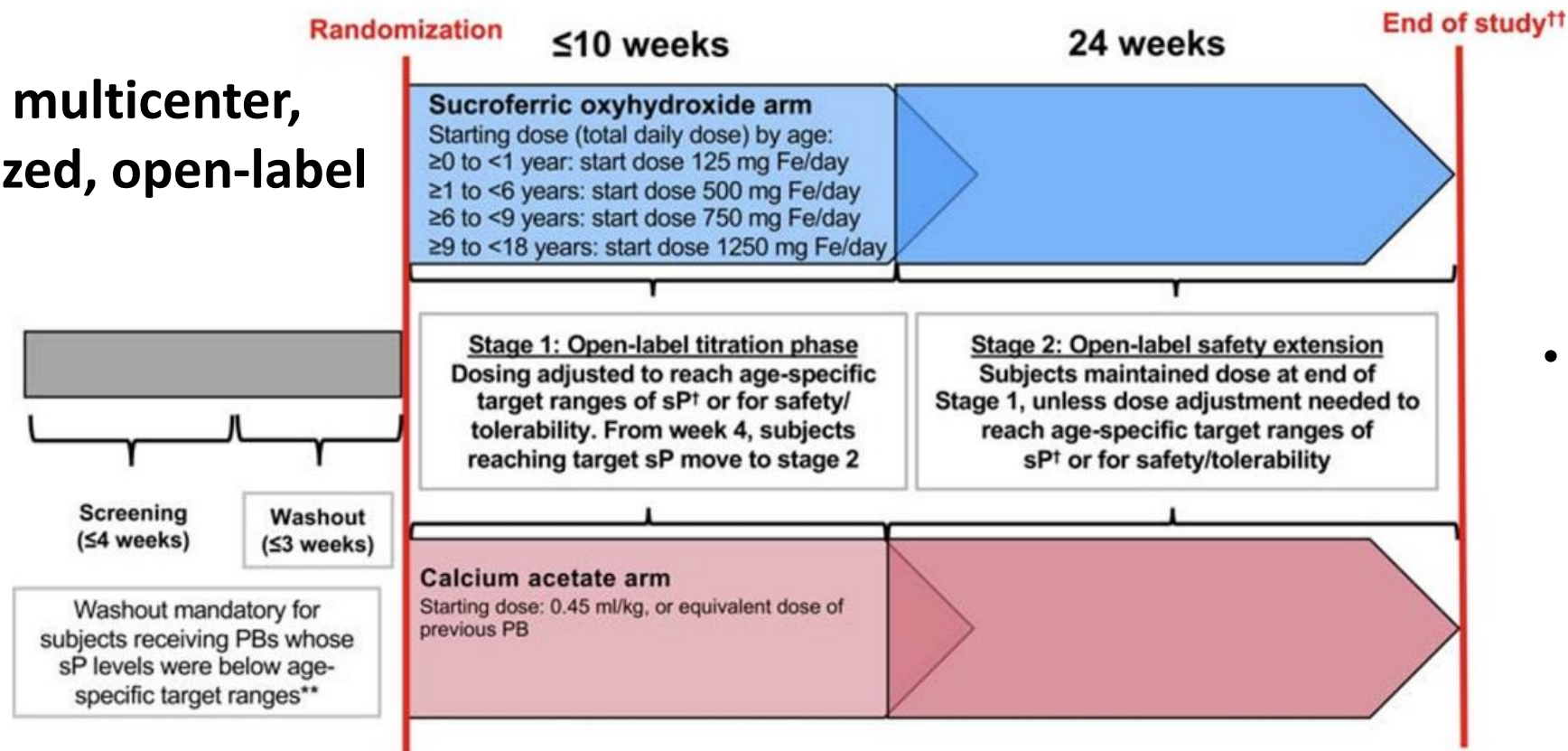
Safety and efficacy of **sucroferric oxyhydroxide** in pediatric patients with chronic kidney disease Greenbaum et al *Ped Nephro* (2021)

Larry A. Greenbaum¹  • Nikola Jeck² • Günter Klaus² • Marc Fila³ • Cristina Stoica⁴ • Sahar Fathallah-Shaykh⁵ • Ana Paredes⁶ • Larysa Wickman⁷ • Raoul Nelson⁸ • Rita D. Swinford⁹ • Carolyn Larkins Abitbol¹⁰  • Mihaela Balgradean¹¹ • Augustina Jankauskiene¹²  • Amandine Perrin¹³ • Milica Enoiu¹³ • Sun-Young Ahn¹⁴ 



Phosphate Binders

phase 3, multicenter,
randomized, open-label
study



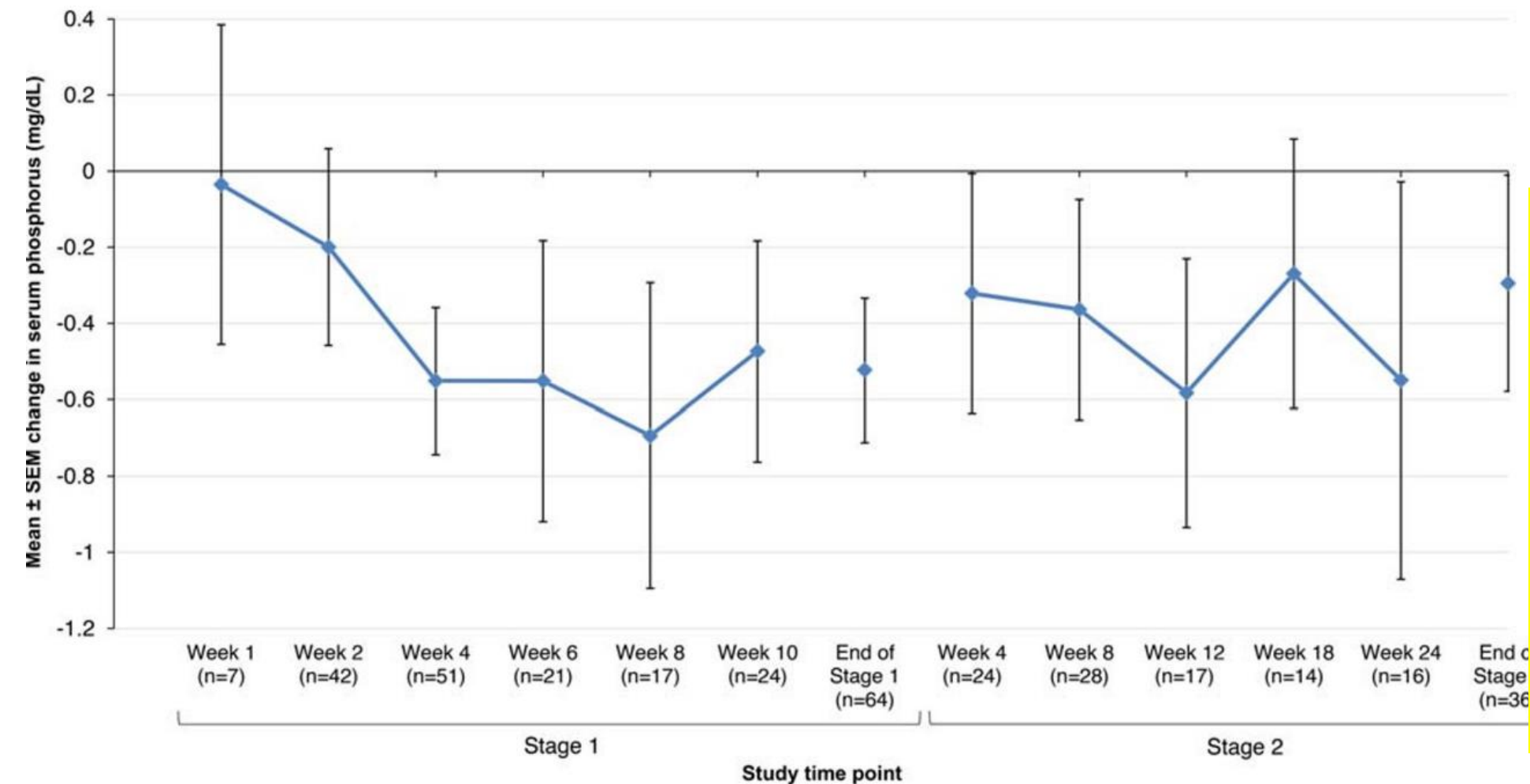
- Participants initially randomized: 85

Fig. 1 Study design. **Age-related sP targets for washout period 0 to < 6 months, > 8.1 mg/dL; ≥ 6 months to < 1 year, > 7.1 mg/dL; ≥ 1 year to < 6 years, > 6.3 mg/dL; ≥ 6 years to < 13 years, > 5.5 mg/dL; ≥ 13 years to < 18 years, > 4.2 mg/dL. †Age-related sP targets post-randomization 0 to

1 year, 5.0–7.8 mg/dL; ≥ 1 year to < 6 years, 4.5–6.5 mg/dL; ≥ 6 years to < 13 years, 3.6–5.8 mg/dL; ≥ 13 years to < 18 years, 2.3–4.5 mg/dL [27]. ††All subjects (including withdrawn) followed for 14 days after the last study visit. PBs, phosphate binders; sP, serum phosphorus

Safety and efficacy of **sucroferric oxyhydroxide** in pediatric patients with chronic kidney disease Greenbaum et al *Ped Nephro* (2021)

Larry A. Greenbaum¹  • Nikola Jeck² • Günter Klaus² • Marc Fila³ • Cristina Stoica⁴ • Sahar Fathallah-Shaykh⁵ • Ana Paredes⁶ • Larysa Wickman⁷ • Raoul Nelson⁸ • Rita D. Swinford⁹ • Carolyn Larkins Abitbol¹⁰  • Mihaela Balgradean¹¹ • Augustina Jankauskiene¹²  • Amandine Perrin¹³ • Milica Enoiu¹³ • Sun-Young Ahn¹⁴ 



FOH effectively managed serum phosphorus in pediatric patients with a low pill burden and a safety profile consistent with that reported in adult patients.

Fig. 3 Mean change (± SEM) from baseline in serum phosphorus levels to end of stage 2 in the sucroferric oxyhydroxide group (FAS; N = 65). FAS, full analysis set; SEM, standard error of the mean. Data are from central laboratory

Safety and efficacy of **sucroferic oxyhydroxide** in pediatric patients with chronic kidney disease Greenbaum et al *Ped Nephro* (2021)

Larry A. Greenbaum¹  · Nikola Jeck² · Günter Klaus² · Marc Fila³ · Cristina Stoica⁴ · Sahar Fathallah-Shaykh⁵ · Ana Paredes⁶ · Larysa Wickman⁷ · Raoul Nelson⁸ · Rita D. Swinford⁹ · Carolyn Larkins Abitbol¹⁰  · Mihaela Balgradean¹¹ · Augustina Jankauskiene¹²  · Amandine Perrin¹³ · Milica Enoiu¹³ · Sun-Young Ahn¹⁴ 



Table 4 Overview of treatment-emergent adverse events in either treatment group during the study (safety population; *n* = 85)

Currently, it is approved for children 9 years and older.

GI symptoms	SFOH (<i>N</i> = 66)		CaAc (<i>N</i> = 19)	
	Patients, <i>n</i> (%)	Events, <i>n</i>	Patients, <i>n</i> (%)	Events, <i>n</i>
End of stage 1				
Any TEAE	42 (63.6)	123	13 (68.4)	46
Any treatment-related TEAE	24 (36.4)	43	7 (36.8)	13
Any serious TEAE	13 (19.7)	19	3 (15.8)	7
Any TEAE leading to death	0	0	0	0
Any TEAE leading to study drug withdrawal	11 (16.7)	17	6 (31.6)	8
End of stage 2				
Any TEAE	50 (75.8)	204	14 (73.7)	63
Any treatment-related TEAE	26 (39.4)	50	7 (36.8)	13
Any serious TEAE	18 (27.3)	43	3 (15.8)	9
Any TEAE leading to death	0	0	0	0
Any TEAE leading to study drug withdrawal	12 (18.2)	19	6 (31.6)	8

CaAC, calcium acetate; SFOH, sucroferic oxyhydroxide; TEAE, treatment-emergent adverse event



Phosphate Binders

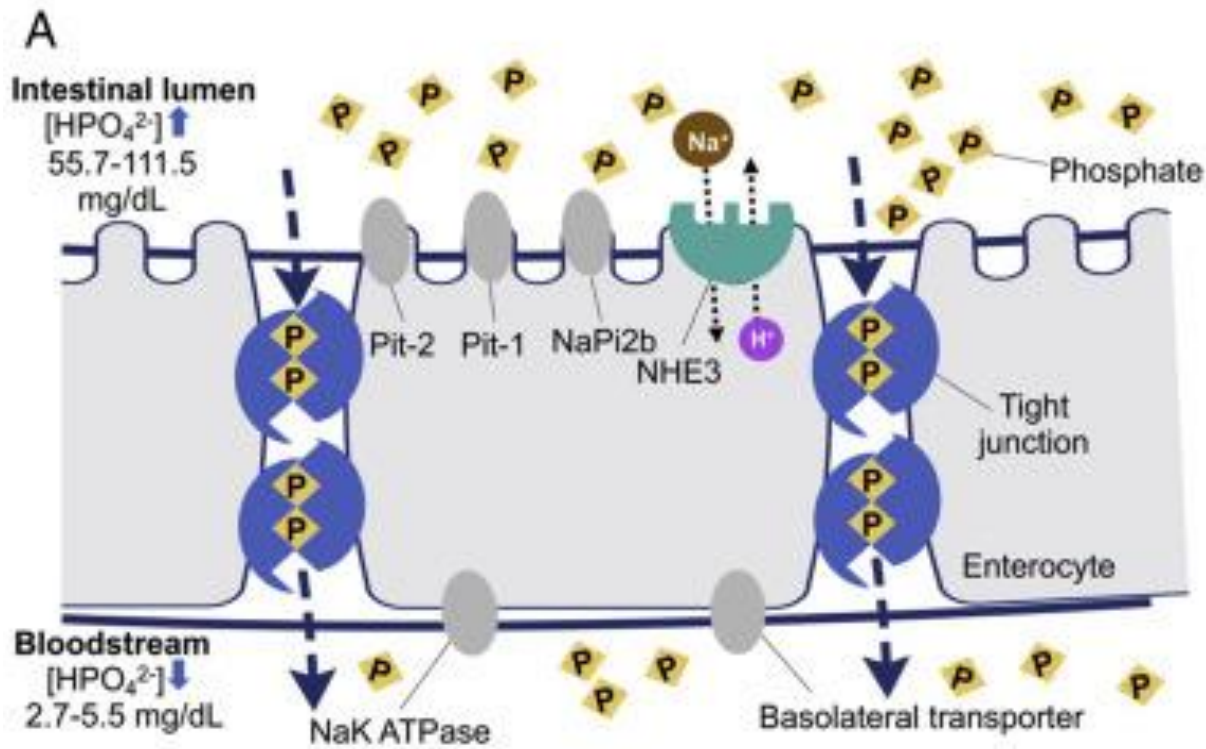


Avoid: Aluminum hydroxide

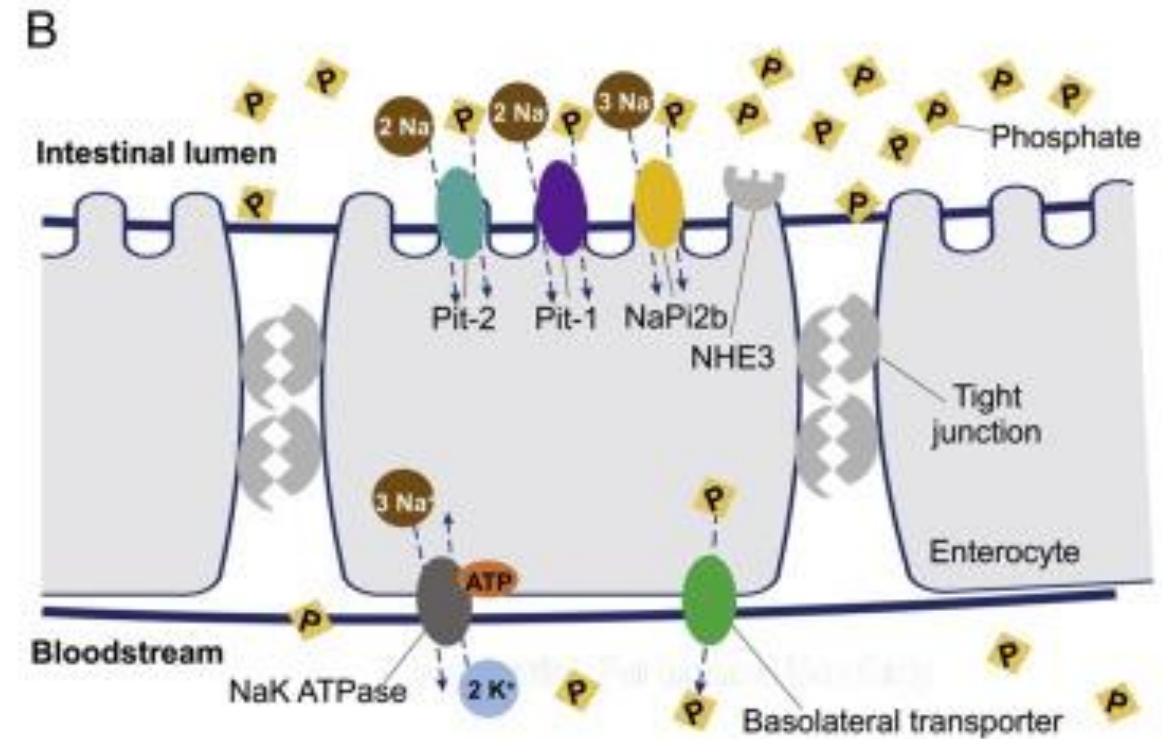
- Encephalopathy
- Osteomalacia
- Microcytic anemia
- Premature death

Note: Citrate enhances aluminum intestinal absorption and should be judiciously used in patients with decreased kidney function.

Intestinal Phosphate Absorption

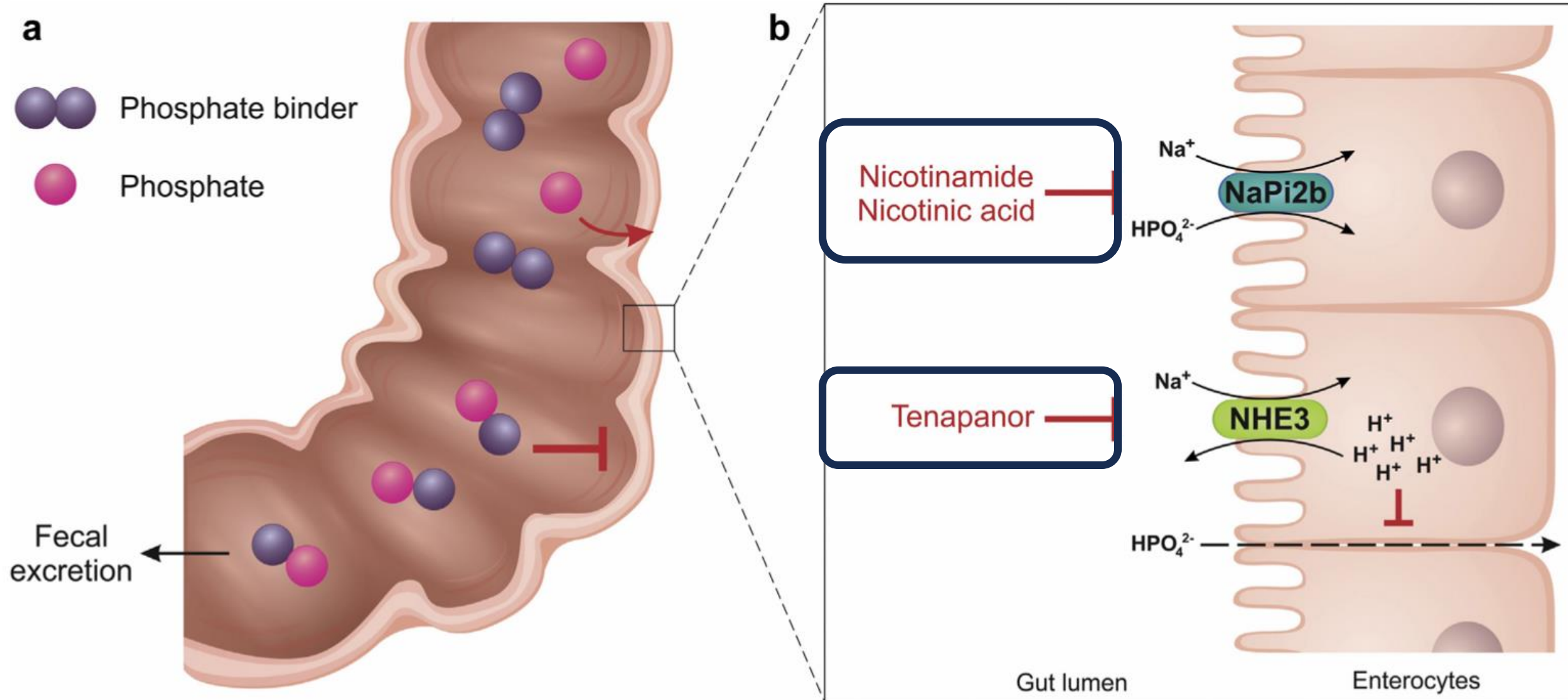


Paracellular
(concentration gradient)

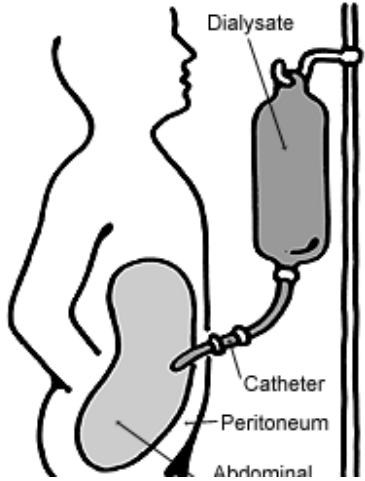


Transcellular
(active transport)

Newer Rx: *Targeting Intestinal Phos Transporters*

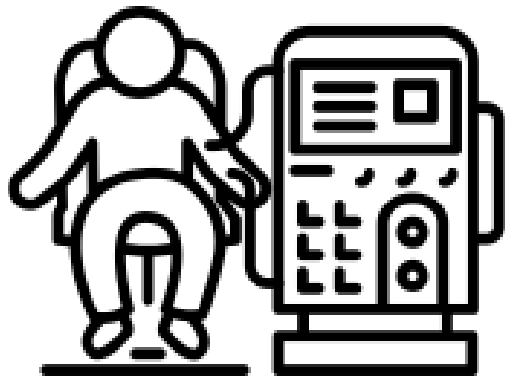


Dialytic Removal of Phosphate



Peritoneal
Dialysis

300mg/day



Hemodialysis

800mg/session

Ramirez et al *KI* (1986)

Gutzwiller et al *Nephrol Dial Transplant* (2002)

**Abnormal
iPTH and
Vitamin D
Management**

25OH vitamin D

1,25OH vitamin D

Calcimimetics

Parathyroidectomy

Abnormal **iPTH** and **Vitamin D** Management in CKD

25OH	25OHD goal: 30-50ng/mL	
	Replacement: ergocalciferol or cholecalciferol	
	< 1y/o	○ >30 ng/mL: 400 IU (10 mcg) daily. ○ < 30ng/mL: 600 IU (15 mcg) daily x 3 mo (regardless of [serum 25-OHD]).
	> 1y/o	○ >30 to 48 ng/mL: 1000-2000 IU (25-50mcg) daily ○ 20 to 30 ng/mL: 2000 IU (50 mcg) daily x 3 mo ○ 5 to 20 ng/mL: 4000 IU (100 mcg) daily x 3 mo ○ <5 ng/mL: 50,000 IU (125 mcg)/week x 4 wks, followed by 50,000 IU 2x/mo – total 3 mo.
	Monitoring: Repeat [25-OHD] after 3 mo of Rx.	
	Next steps: ○ If [25OHD] @ goal → continue maintenance dose. ○ If [25OHD] below goal → repeat 3mo replacement.	



- ✓ Keep 25OHD @ goal
- ✓ Keep all CKD patients on vitD suppl (unless hypercalcemic)
- ✓ Give replacements x 3 mo

Abnormal **iPTH** and **Vitamin D** Management in CKD

Calcitriol Indication

Give Calcitriol if all of the following criteria are met:

- ✓ Serum PTH above target
- ✓ Serum 25OHD >30 ng/mL
- ✓ Serum Ca < age-appropriate upper limit
- ✓ Serum Ph < age-appropriate upper limit

1,25OH

iPTH goal:

CKD3: 35-70pg/mL

CKD4: 70-110ng/mL

CKD5: 200-300, 2-3x/UNL

Starting dose based on the body weight:

- <10 kg: 0.05 mcg every other day
- 10-20 kg: 0.1-0.15 mcg per day
- >20 kg: 0.25 mcg per day

Monitoring: PTH monthly x3, then every 3 mo

Next steps:

- Adjust dose based on subsequent lab results.
- Avoid PTH <100 ng/L to prevent overtreatment (adynamic bone disease)

Abnormal **iPTH** and **Vitamin D** Management in CKD

Persistent Hyperparathyroidism

Elevated PTH, despite adequate:

- ✓ hyperphosphatemia control (optimal dietary phosphorus restriction and phosphate binder)
- ✓ vitamin D analog therapy



Calcimimetic therapy (e.g. cinacalcet)

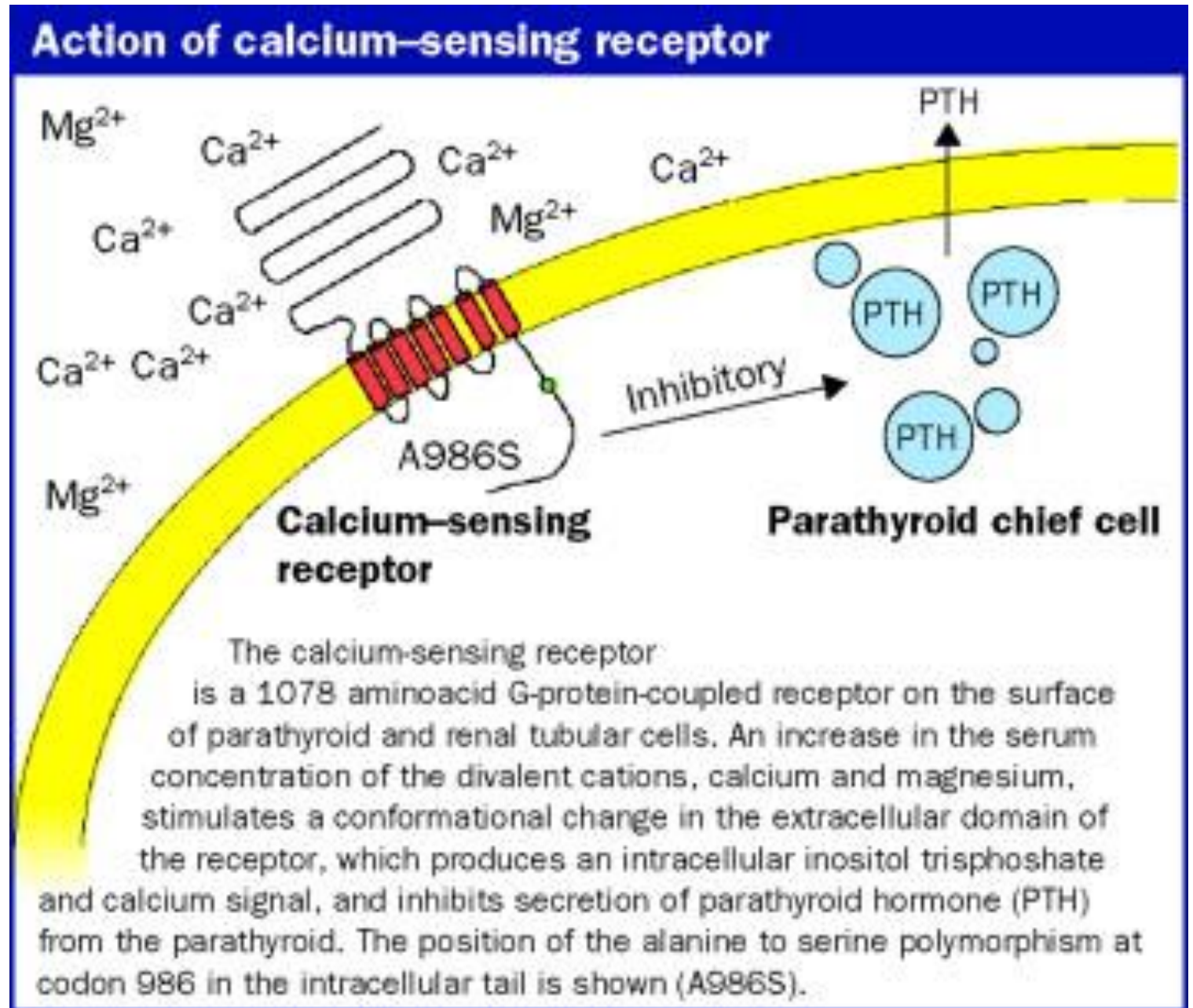
Refractory Hyperparathyroidism

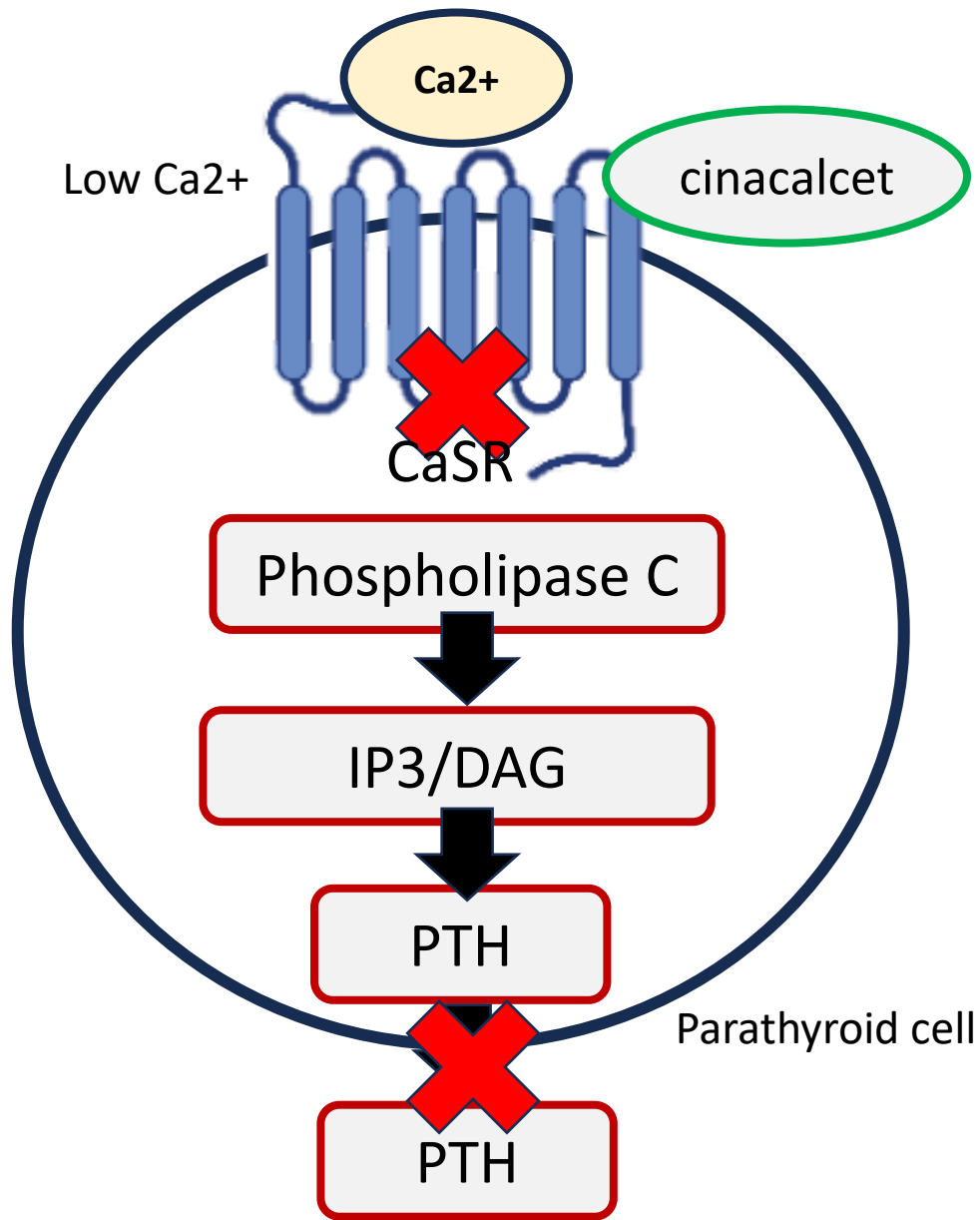
Severe, persistent, and progressive elevation of PTH that cannot be treated adequately by medical therapy (including both vitamin D analogs and calcimimetics) without causing significant hyperphosphatemia or hypercalcemia.



Parathyroidectomy

Calcium Sensing Receptor





Persistent Hyperparathyroidism

- ✓ Binds to the 7-transmembrane domain of the receptor.
- ✓ Promotes a conformational change in the CaSR
- ✓ Increased receptor sensitivity to extracellular calcium
- ✓ Suppresses iPTH secretion

**Calcimimetic therapy
(e.g. cinacalcet)**

Cinacalcet: Efficacy (Adult)

[Clin J Am Soc Nephrol](#). 2008 Jan; 3(1): 36–45.

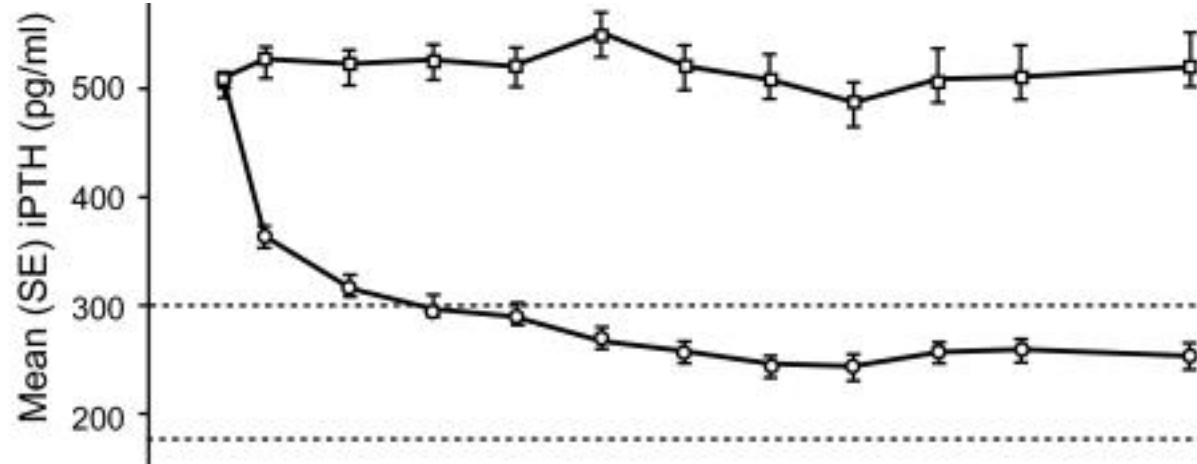
doi: [10.2215/CJN.03591006](#)

PMCID: PMC2390975

PMID: [18178780](#)

The OPTIMA Study: Assessing a New Cinacalcet (Sensipar/Mimpara) Treatment Algorithm for Secondary Hyperparathyroidism

[Piergiorgio Messa](#),^{*} [Fernando Macário](#),[†] [Magdi Yaqoob](#),[‡] [Koen Bouman](#),[§] [Johann Braun](#),^{||} [Beat von Albertini](#),[¶] [Hans Brink](#),^{**} [Francisco Maduell](#),^{††} [Helmut Graf](#),^{‡‡} [João M. Frazão](#),^{§§} [Willem Jan Bos](#),^{|||} [Vicente Torregrosa](#),^{¶¶} [Heikki Saha](#),^{***} [Helmut Reichel](#),^{†††} [Martin Wilkie](#),^{‡‡‡} [Valter J. Zani](#),^{§§§} [Bart Molemans](#),^{§§§} [Dave Carter](#),^{§§§} and [Francesco Locatelli](#)^{||||}



Multicenter, open-label study, HD patients with poorly controlled SHPT were randomized to receive conventional care ($n = 184$) or a cinacalcet-based regimen ($n = 368$).

Compared with conventional therapy, a cinacalcet-based treatment increased achievement of KDOQI targets in HD patients in whom conventional therapy was no longer effective in controlling this disease.

----- = KDOQI target

Messa et al *CJASN* (2008)

Cinacalcet: Efficacy (Peds)

Pediatr Nephrol (2012) 27:1953–1959
DOI 10.1007/s00467-012-2186-9

ORIGINAL ARTICLE

An open-label study to evaluate a single-dose of cinacalcet in pediatric dialysis subjects

Padhi et al **RCT (n=43)**, assess safety and efficacy of cinacalcet in children with CKD.

Stopped due to a fatality in a cinacalcet-treated individual (severely hypocalcemic at the time of death)

TABLE 3. Serum Ca, P, and iPTH Levels Pre-Cinacalcet and Post-Cinacalcet Use **24 months**

AE: GI, no serious AE

Parameter	One Month Pre-Cinacalcet	Post-Cinacalcet (at the End of the Study)	P Value
Ca, mmol/L	2.45 ± 0.07	2.41 ± 0.13	0.157
P, mmol/L	1.47 ± 0.16	1.39 ± 0.29	0.207
Alk.P, U/L	1173.2 ± 514.1	395.6 ± 123.0	0.000 (<0.001)*
iPTH, pg/mL	1931.76 ± 794.62	354.25 ± 274.15	0.000 (<0.001)*

Values are expressed in mean ± SD. Alk.P = alkaline phosphatase, Ca = calcium, iPTH = intact parathyroid hormone, P = phosphate.
* Highly significant.

Prospective cohort analysis (n=28), use of cinacalcet for uncontrolled secondary hyperparathyroidism CKD 4-5

Padhi et al *Ped Nephro* (2012)
Alharti et al *Medicine*(2020)

Parathyroidectomy

PTH > 800 pg/ml + symptoms

- Hypercalcemia and refractory hyperphosphatemia
- Bone pain, pruritus, and myopathy
- Calciphylaxis

PTH >1000 pg/ml without symptoms

No Consensus

Conclusions

- CKD-MBD pathophysiology knowledge is still evolving.
- Current management strategies include:
 - Maintaining phosphorus and calcium levels within age-appropriate limits; 25D levels >30ng/mL; and PTH levels within recommended targets for CKD stage.
 - New phosphate binders (non-calcium-based) and agents that reduce intestinal phosphate absorption are being introduced.
 - Calcimimetics and parathyroidectomy are the last resources to manage persistent or refractory hyperparathyroidism.





TSRC e impacto en el pronóstico del paciente con AKI

Felipe Cavagnaro

Depto. Pediatría

Clínica Alemana de Santiago, Chile

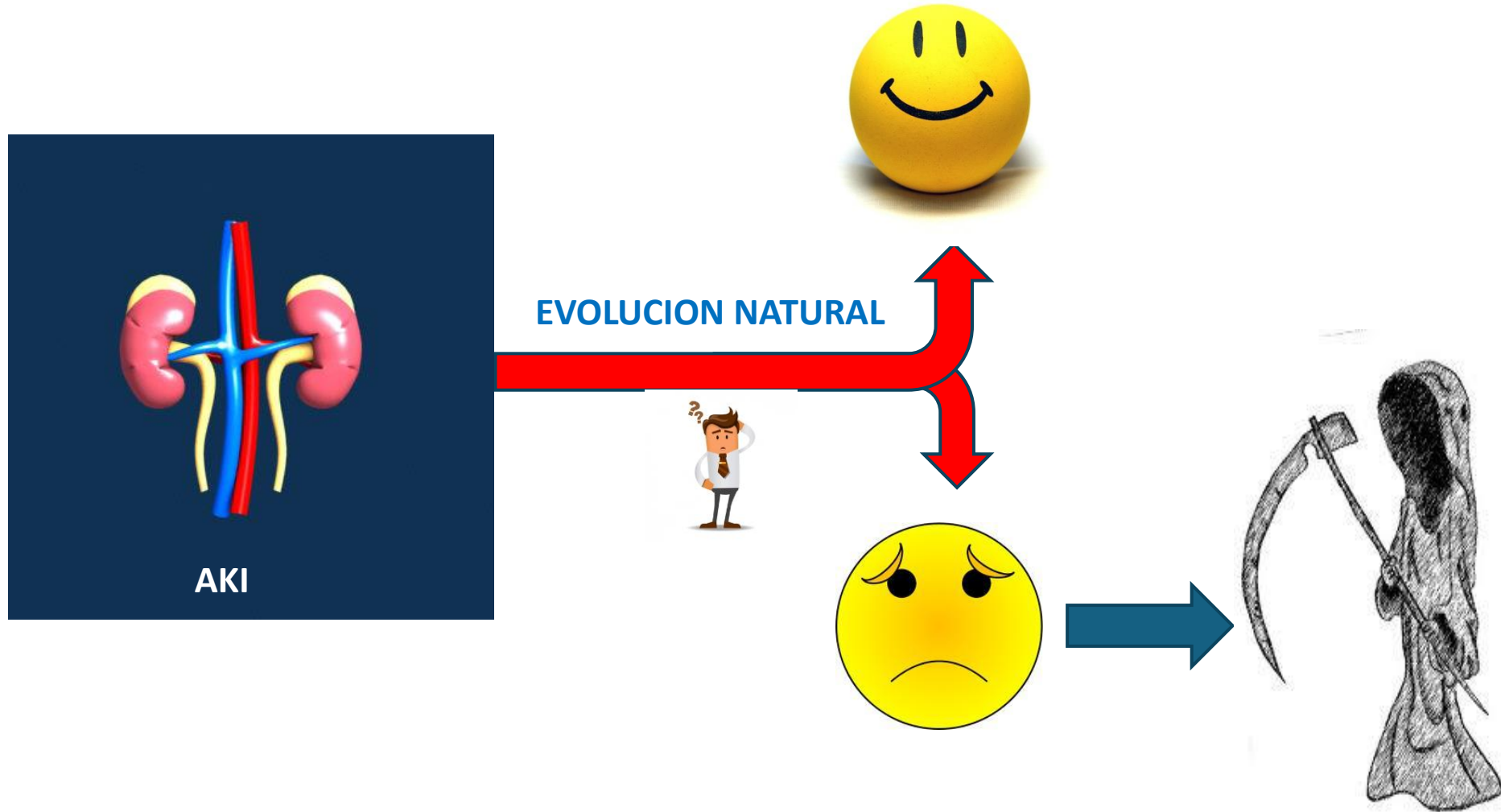
Sin conflictos de Interés



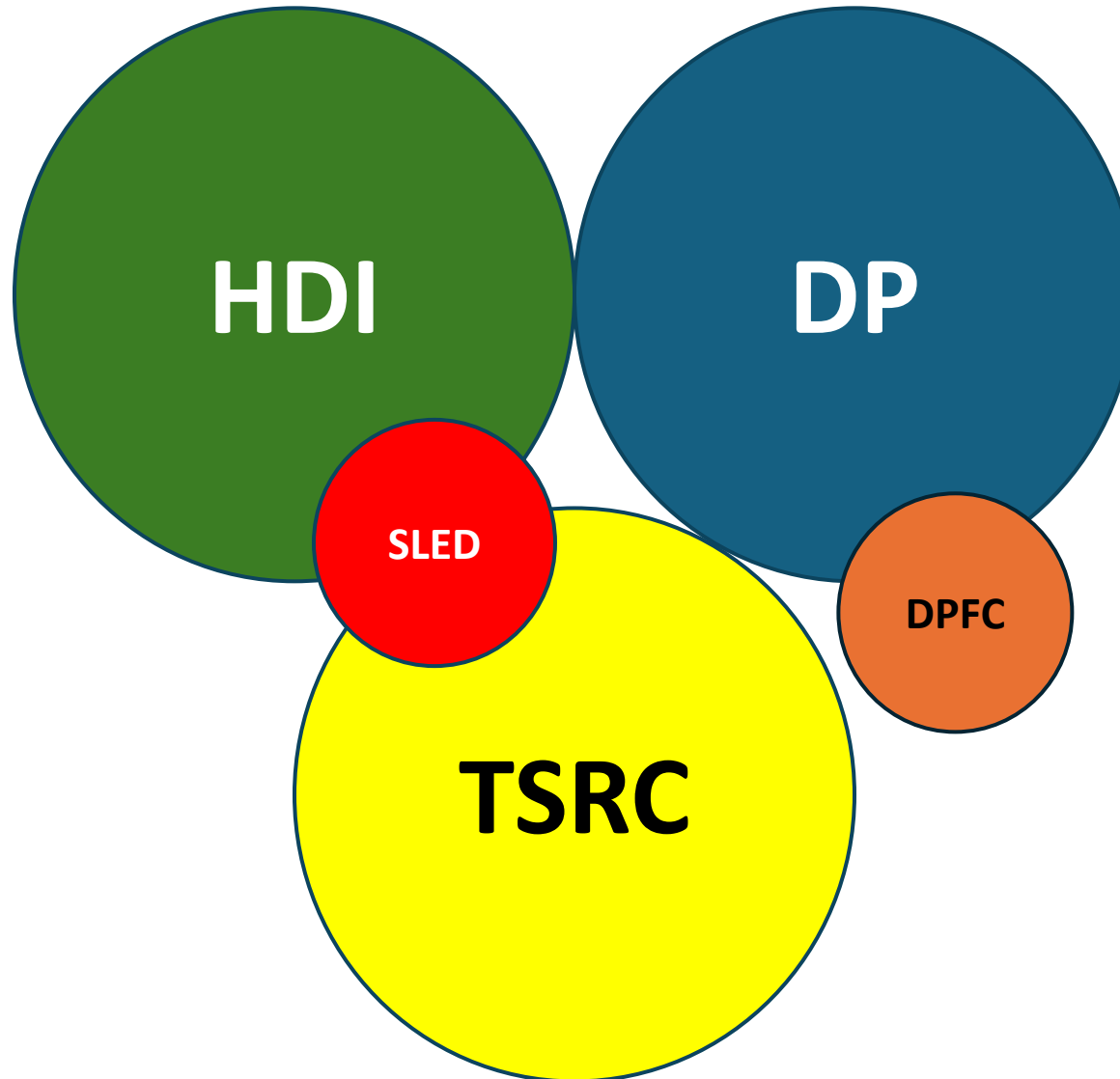
¿Necesita
TRRA?

¿Qué
modalidad
uso?

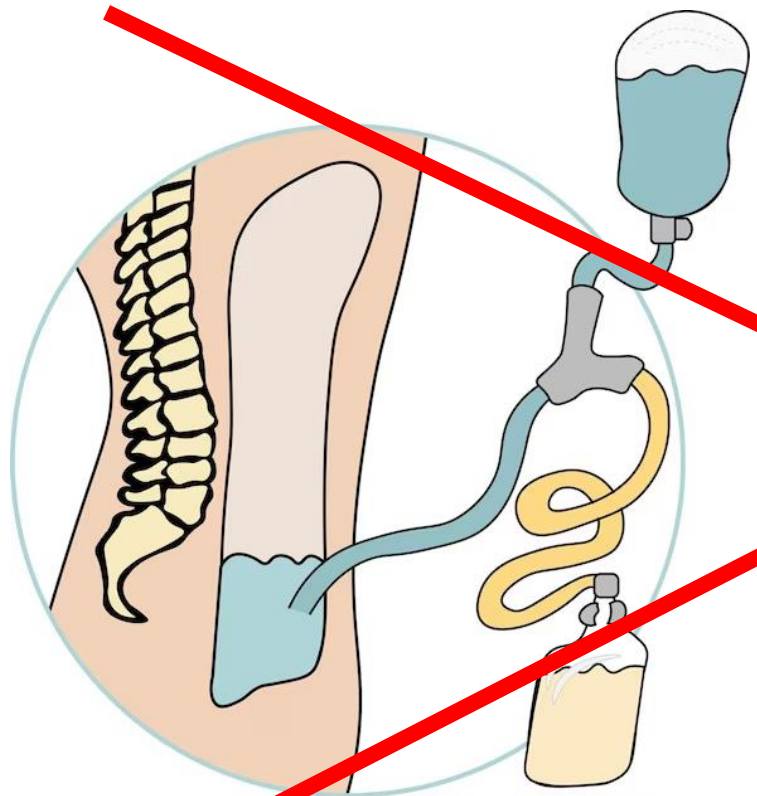
¿Cuándo indicar TSRA?



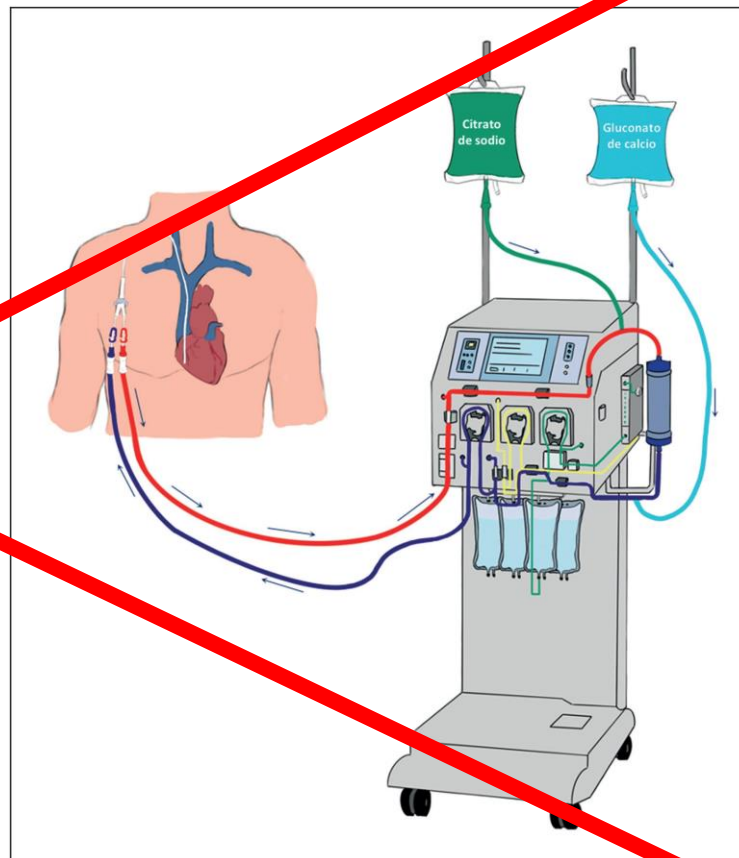
Alternativas de TSRA



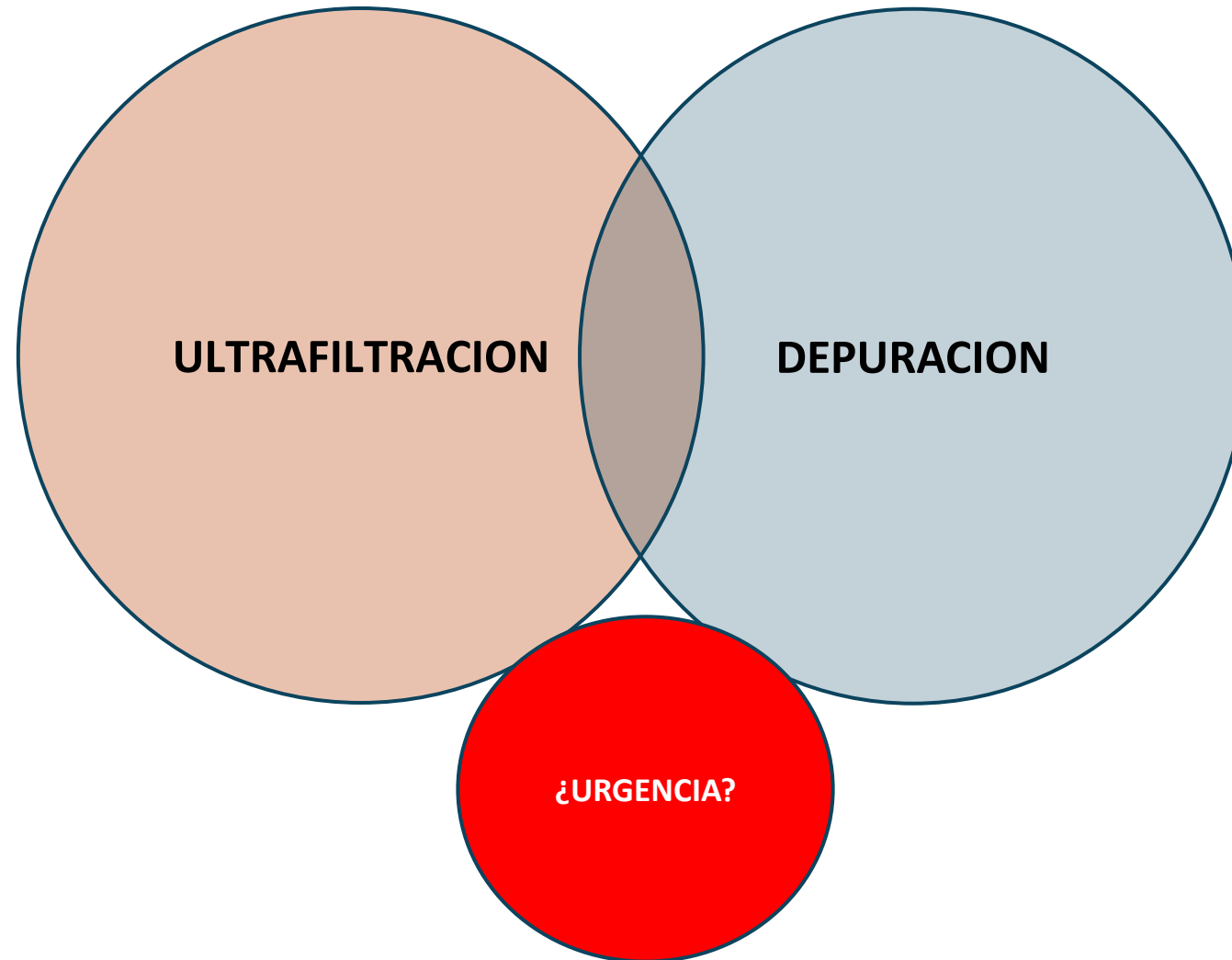
Pacientes pueden “transicionar”
entre estas modalidades según
necesidad.



vs.



La diálisis es un tratamiento “ajustable”...



Urgencia Depuración

- **Sd.Lisis Tumoral**
- **Enf. Cong. Metab.**
- **Hiperamonemia**
- **Hiper K+**
- **Tóxicos dializables**



HDI, TSRC >> PD

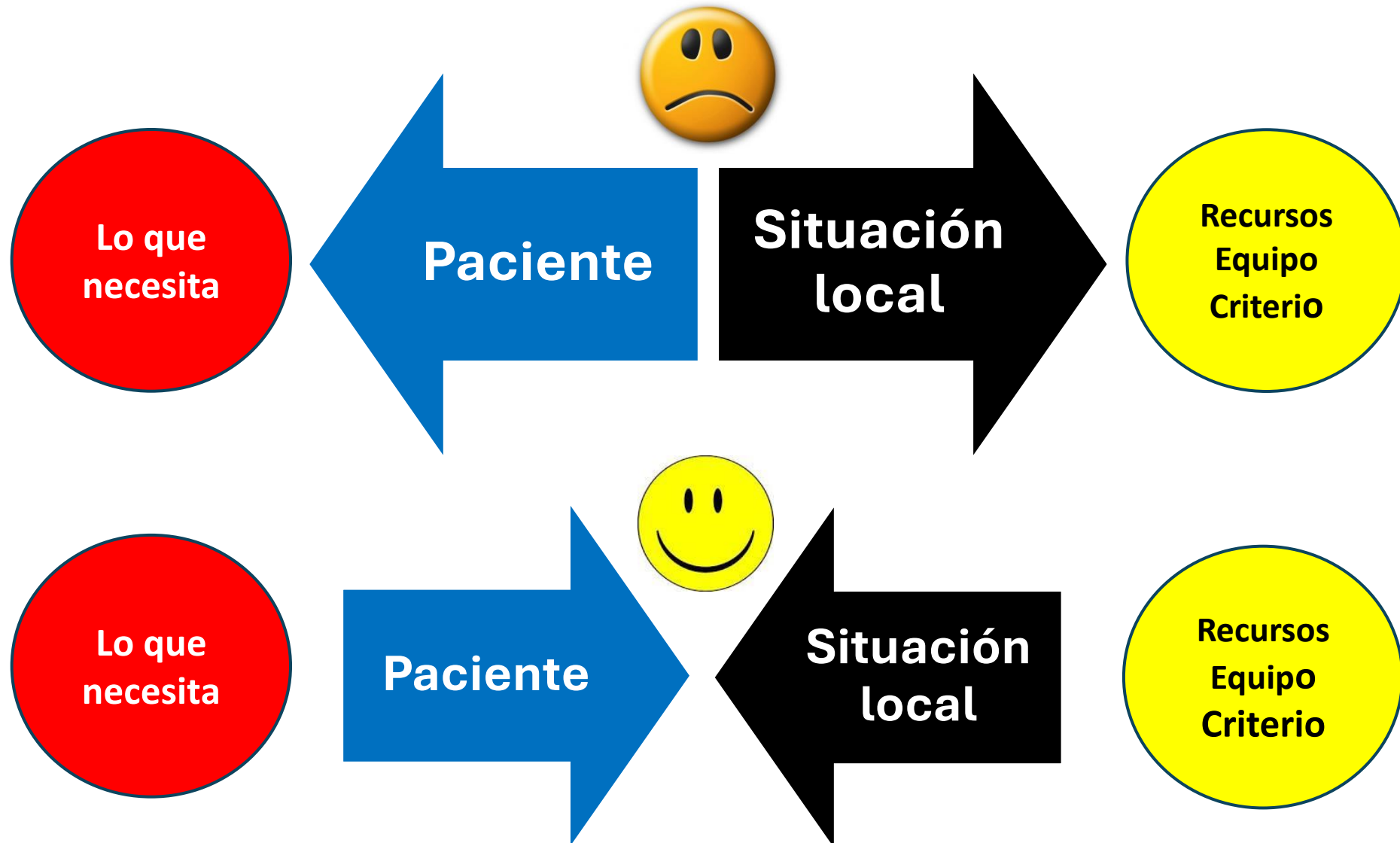
Urgencia Ultrafiltración

- Edema pulmonar
- Insuf. Cardíaca C.
- Crisis HTA por volemia ↑
- “Espacio i.v.”



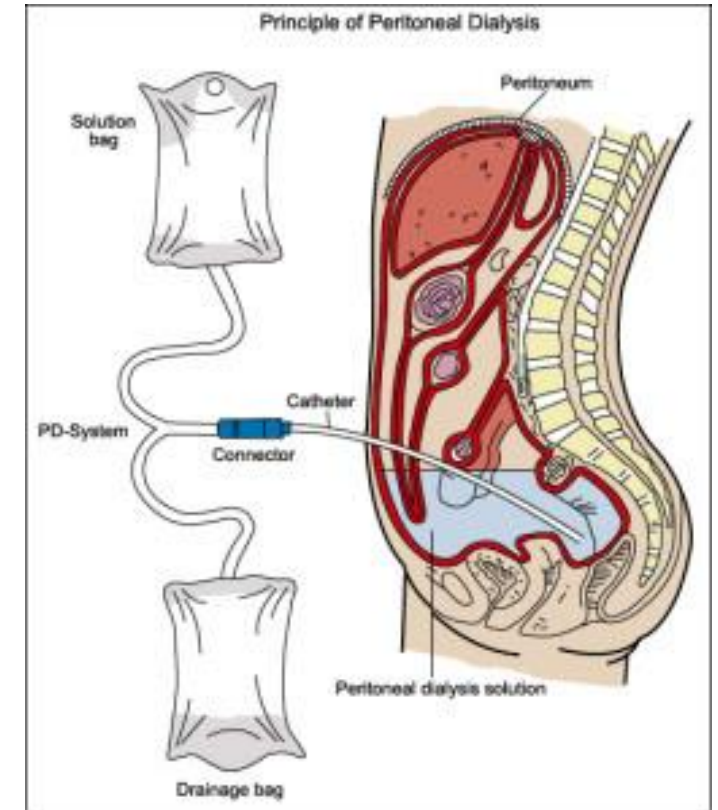
TSRC, HDI >> PD

A la hora de tomar decisiones...



Contraindicaciones DPA

- Comunicación entre cavidad torácica y abdominal
- Defectos (gastrosquisis, onfalocele, extrofia vesical) o infección de la pared abdominal
- Intestino perforado, resecciones
- Tabiques peritoneales(adherencias) múltiples
- Derivación (shunt) ventrículo-peritoneal
- Organomegalia masiva o masa intra-abdominal





1984, Vicenza, Italia



Claudio Ronco

HAVC



NEPHRON

Letter to the Editor

Nephron 1996;74:433–434

*F. Cavagnaro^a, R. Ronco^a
M. Verdaguer^b, J. Díaz^c
L. Lewin^d, M. Cerda^a*

^a Department of Pediatrics, Catholic University School of Medicine, Santiago,

^b Service of Pediatrics, Roberto del Río Hospital, Santiago,

^c Service of Pediatrics, Exequiel González Cortés Hospital, Santiago,

^d Service of Pediatrics, Clínica Santa María, Santiago, Chile

Continuous Hemofiltration in Children with Abdominal Complications of Hemolytic-Uremic Syndrome

Diferencias de la tecnología

Pantalla amigable

Bombas de Qb, Qd
Qr y Quf

Cierres de seguridad

Balanzas de
Ultrafiltrado,
Liq. reposición

Software de
integración

Calentador

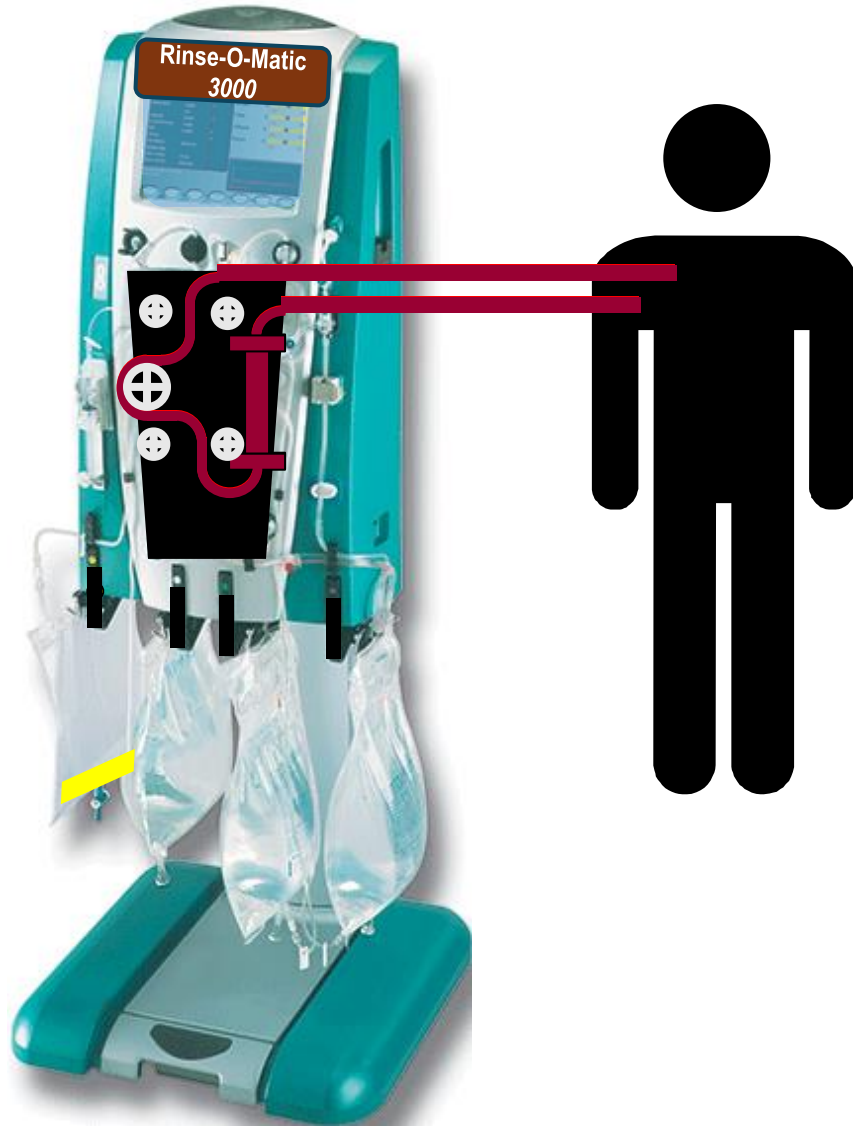
Detector
de aire

Detectores
de presión



**SISTEMA
INTEGRADO**

Terapias de Reemplazo (Soporte) Renal Continuo



- Circuito extracorpóreo circuit similar a HDI
- Funciona en forma continua
- Remoción de partículas puede ser por diffusion, convección, adsorción o una combinación.
- Remoción de líquido es por ultrafiltración

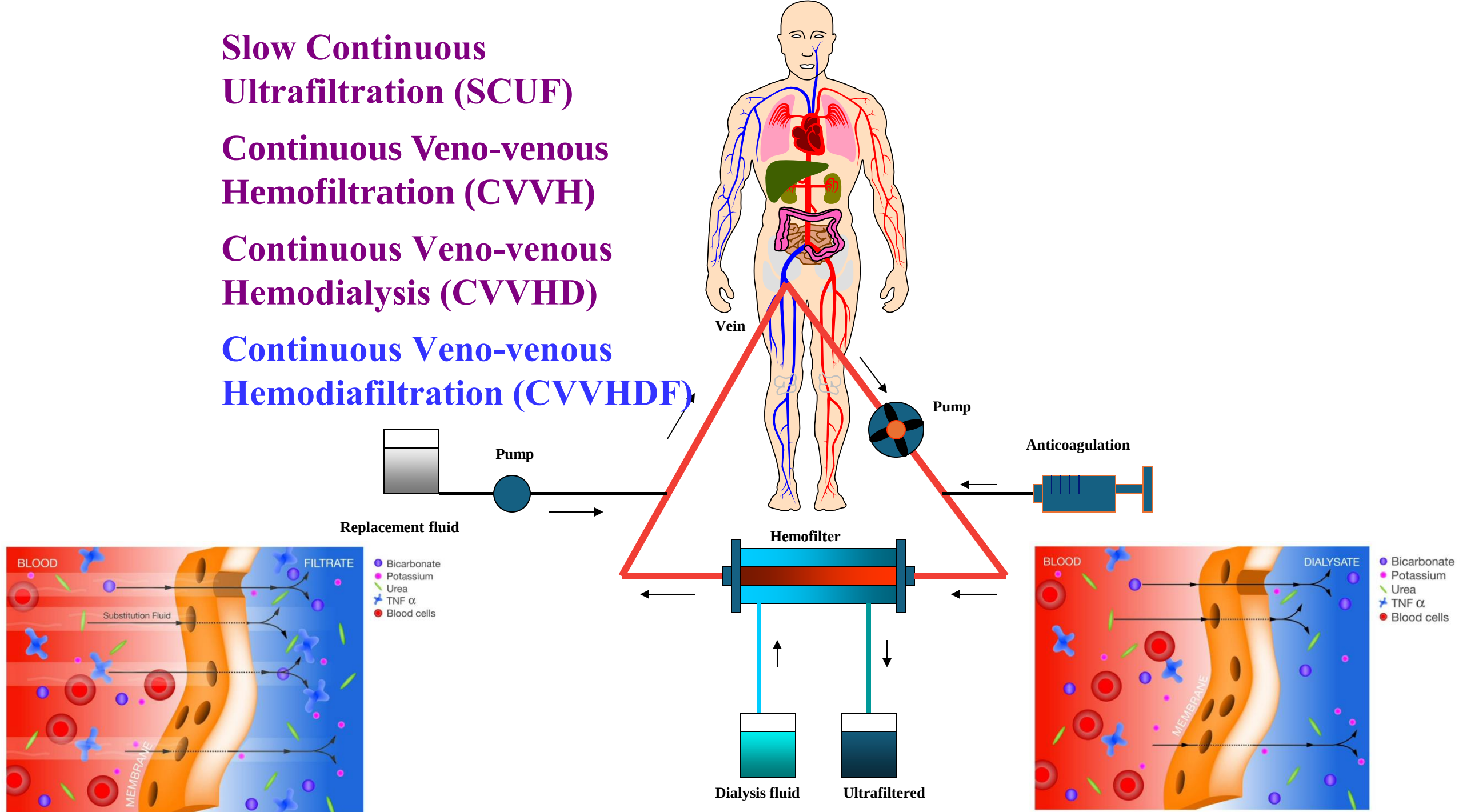


**Slow Continuous
Ultrafiltration (SCUF)**

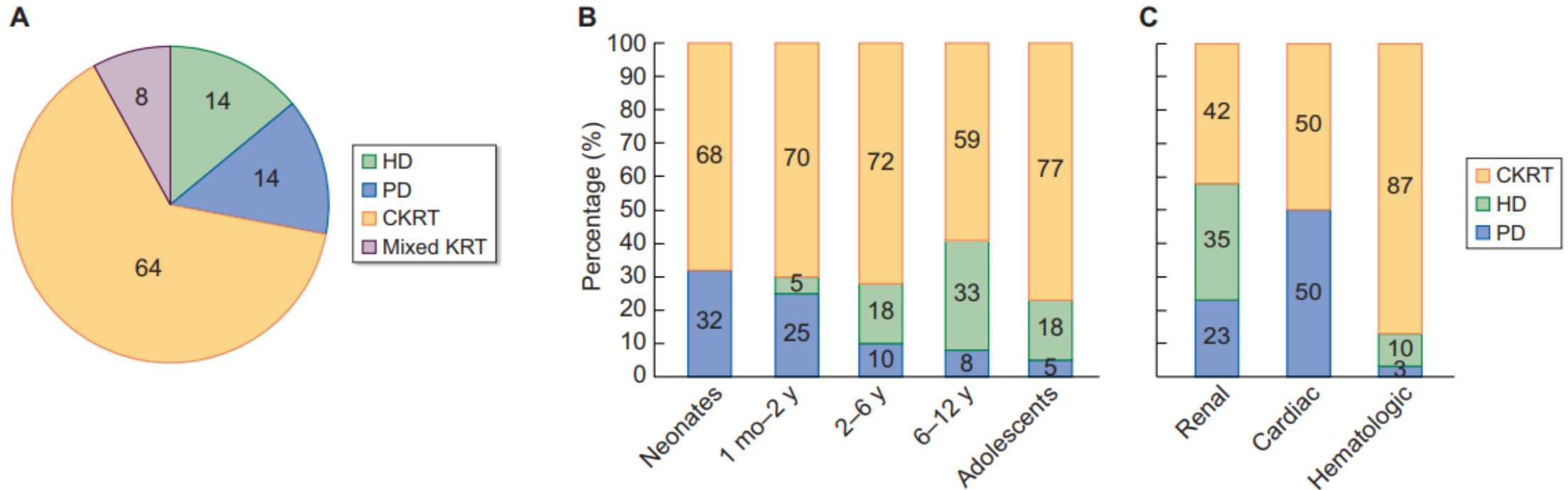
**Continuous Veno-venous
Hemofiltration (CVVH)**

**Continuous Veno-venous
Hemodialysis (CVVHD)**

**Continuous Veno-venous
Hemodiafiltration (CVVHDF)**



Acute paediatric kidney replacement therapies in Europe: demographic results from the EurAKId Registry





Ventajas

- Puede usarse en pacientes hemodinámicamente inestables
- Buen control metabólico y UF
- Puede iniciarse rápidamente
- Permite mejor nutrición
- Más seguro en trauma intracraneano

Desventajas

- Requiere Acceso Vascular
- Requiere Anticoagulación
- Puede requerir cebado con sangre
- Requiere personal entrenado
- ¿Inmovilización?
- Costos

Demographic Characteristics of Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy: A Report of the Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry

Jordan M. Symons,* Annabelle N. Chua,[†] Michael J.G. Somers,[‡] Michelle A. Baum,[‡] Timothy E. Bunchman,[§] Mark R. Benfield,^{||} Patrick D. Brophy,[¶] Douglas Blowey,^{**} James D. Fortenberry,^{††} Deepa Chand,^{‡‡} Francisco X. Flores,^{§§} Richard Hackbarth,[§] Steven R. Alexander,^{|||} John Mahan,^{¶¶} Kevin D. McBryde,^{***} and Stuart L. Goldstein[†]

Parámetro	% sobrevivida
Sepsis	59
TMO	45
Cardiopatía / Tx cardíaco	51
Enf. Renal	84
Enf. Hepática / Tx. Hepático	31
Cáncer (no SLT)	48
Isquemia / Shock	68
Errores cong. Metabolismo	73
Intoxicación x Drogas	100
Sd. Lisis Tumoral	83
Enf. Pulmonar / Tx. Pulmonar	45
Otras	71

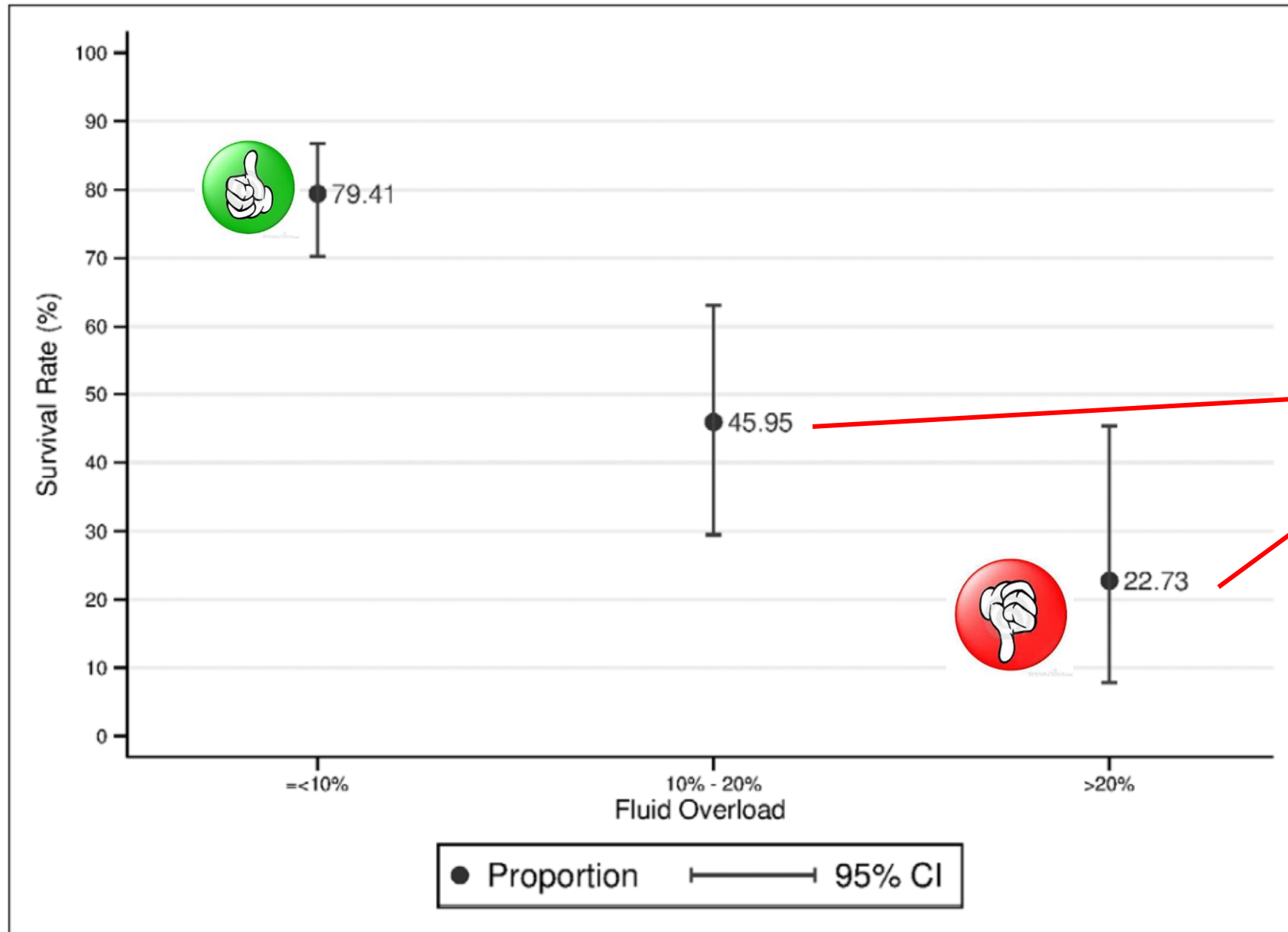
► Copyright/License [Request permission to reuse](#)

Table 2.

CKRT Prescription Characteristics

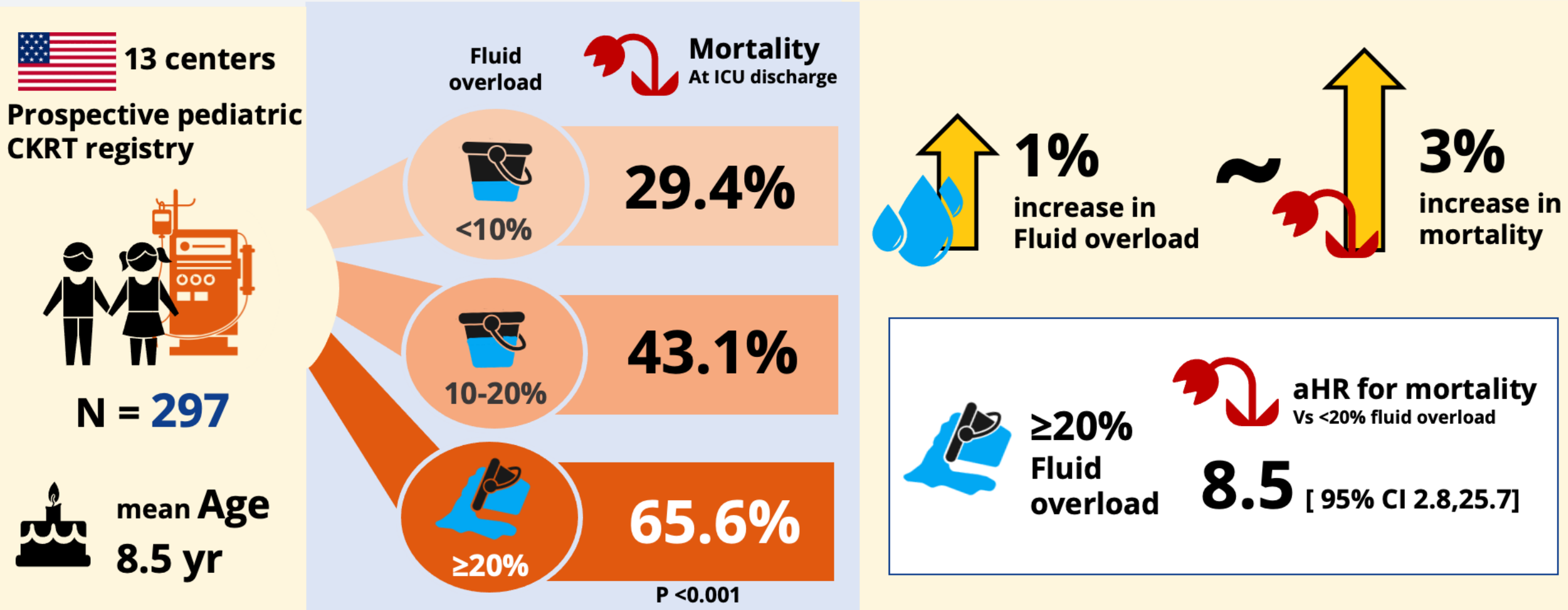
No.	91
Severe hyperkalemia	82 (90)
Treating fluid overload in a child with critical illness →	77 (85)
Hyperammonemia	77 (85)
Persistent refractory metabolic acidosis	54 (59)
Removing soluble mediators of septic shock	18 (20)
Preventing fluid overload in a child with critical illness →	16 (18)
Creating space for nutrition by allowing liberalization of intake →	10 (11)

Sobrecarga hídrica y mortalidad



OR mortalidad
10-20% : 3,83
> 20% : 15,03

Is fluid overload associated with mortality in children receiving continuous kidney replacement therapy (CKRT)?



Conclusion: Critically ill children who develop greater fluid overload before initiation of CKRT experience higher mortality than those with less fluid overload.

Sutherland SM et al. Fluid Overload and Mortality in Children Receiving Continuous Renal Replacement Therapy: The Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry. American Journal of Kidney Diseases, Vol 55, No 2 (February), 2010: pp 316-325.

Visual abstract by Divya Bajpai MD DM

¿Cuándo comenzar TRRA en indicaciones relativas?

Aún no está claramente definido, pero

Precoz parece mejor

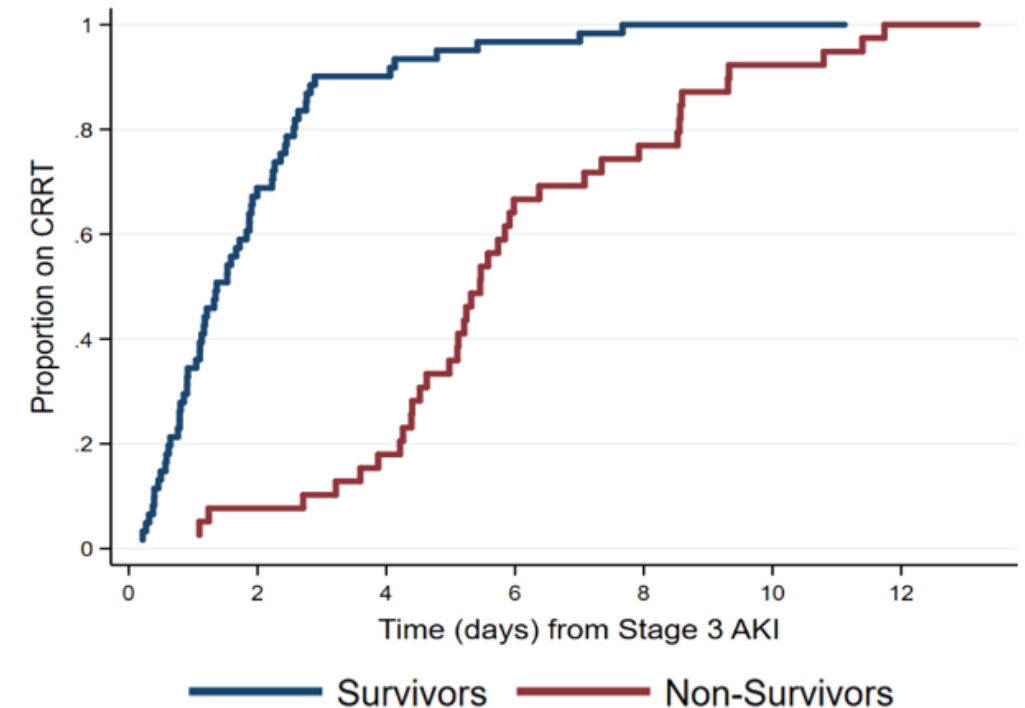
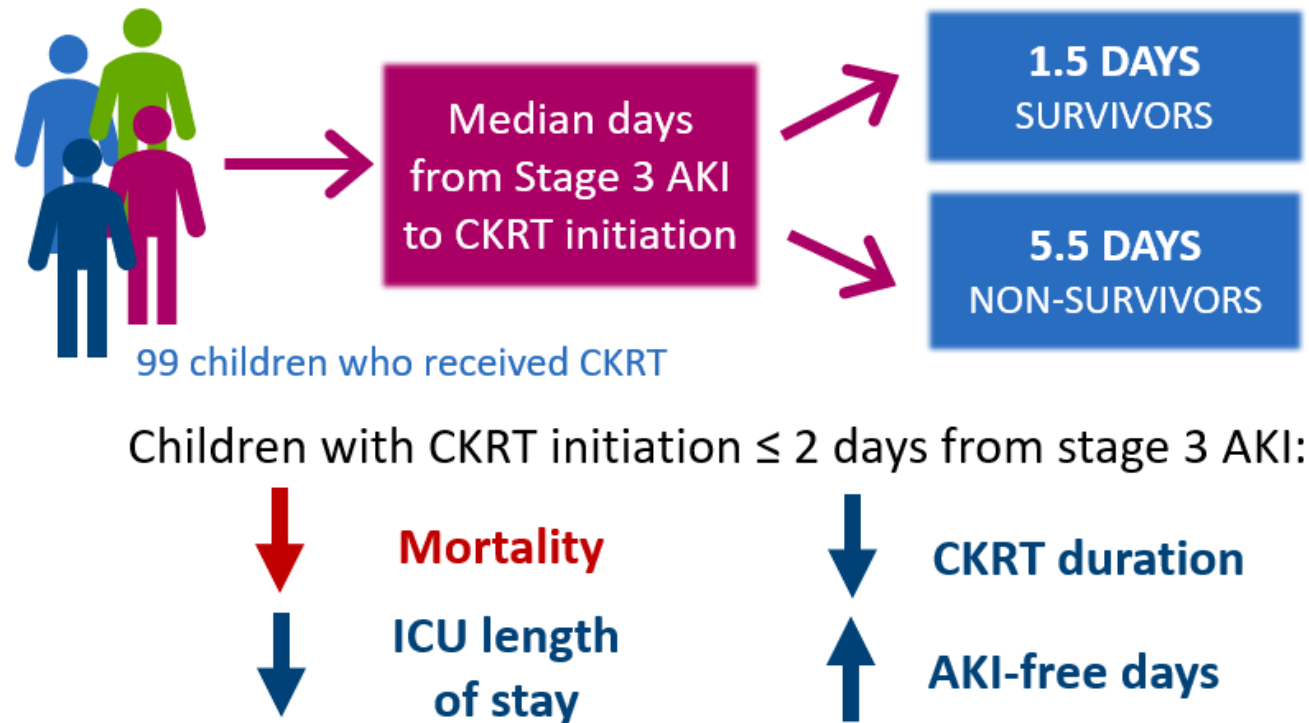
- Mas fácil colocación de accesos vasculares
- Menor tiempo de estadía intrahospitalaria
- **Menor sobrecarga de volumen**
 - Mejor tasa de sobrevida
 - Mejor desenlaces secundarios (VM, LOS)
 - Evita uso excesivo/innecesario de diuréticos
- Menor riesgo de situación metabólica descontrolada
- Mejor recuperación de función renal
- Inmunomodulación y depuración de mediadores inflamatorios

Association of continuous kidney replacement therapy timing and mortality in critically ill children

Original
Article

HYPOTHESIS: In critically ill children requiring CKRT for AKI or fluid overload, later CKRT initiation is associated with mortality.

DESIGN & OUTCOMES: Retrospective single-center study



CONCLUSION: Longer time to initiation of CKRT after development of severe AKI is associated with increased mortality. Patients with later CKRT initiation had longer ICU length of stay, CKRT duration and fewer AKI-free days.

Banigan et al. 2024

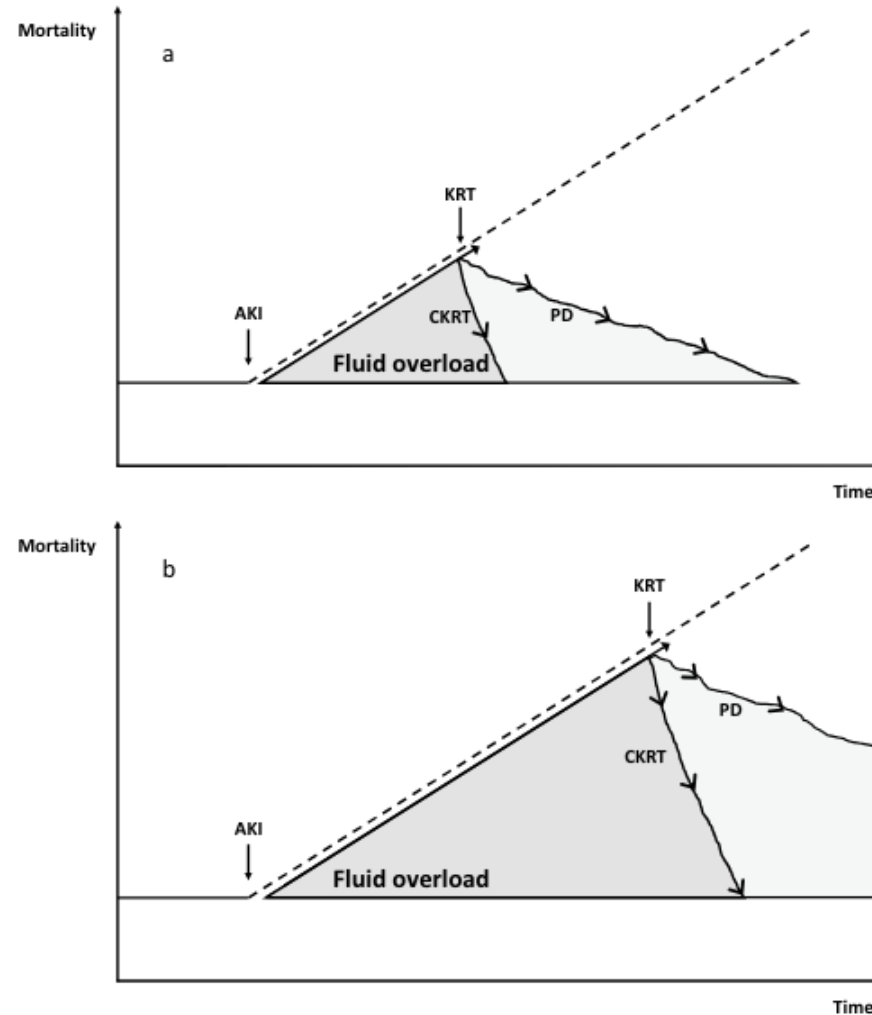


Pediatric Nephrology

Journal of the
International Pediatric Nephrology Association

New perspectives in pediatric dialysis technologies: the case for neonates and infants with acute kidney injury

Mattia Parolin¹ · Giovanni Ceschia¹ · Enrico Vidal^{1,2} 



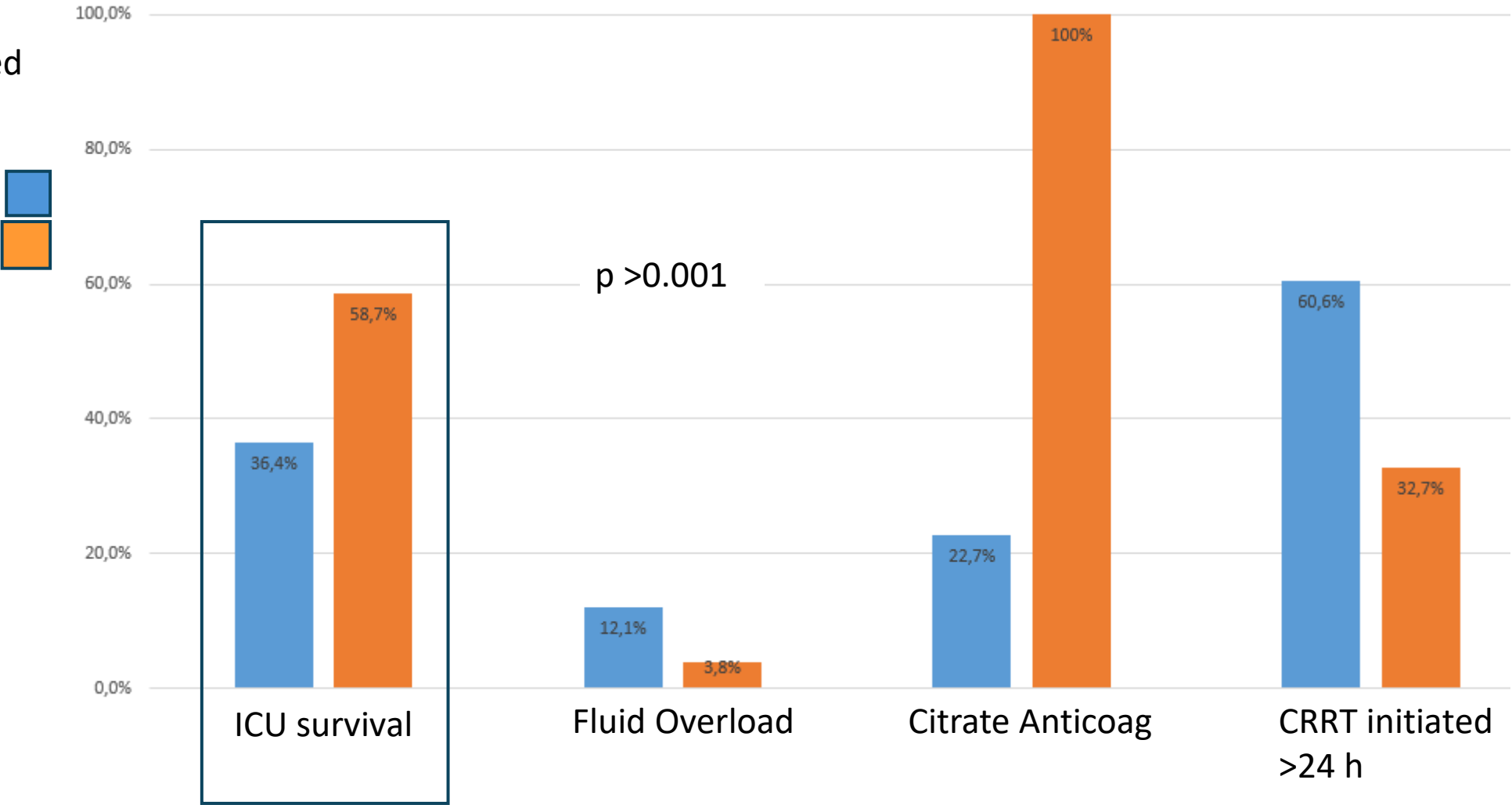
Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Children: Practice Changes and Association With Outcome

Chen Z et al.



289 children admitted to PICU for CRRT

Period A: 2010-2014
Period B: 2015-2019



Evolución Máquinas de TSRC en UCIP



CKRT in neonates and infants

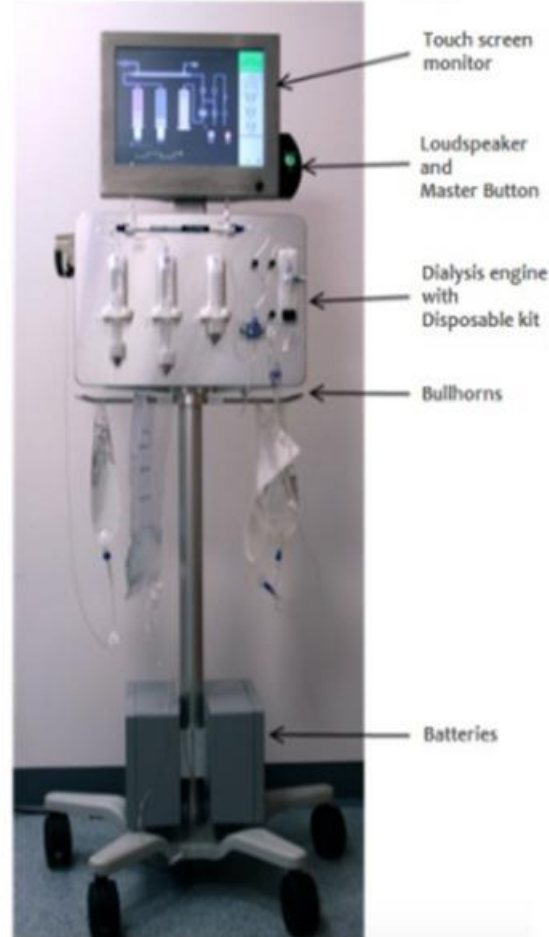
CARPEDIEM

Cardio Renal PEDiatric Emergency Machine



NIDUS

Newcastle Infant Dialysis and Ultrafiltration System



AQUADEX

Aquadex FlexFlow® Console



TABLE 2. Comparison of Low Extracorporeal Volume Continuous Renal Replacement Therapy Modalities

DIALYSIS CIRCUIT	PATIENT SIZE (kg)	EXTRACORPOREAL VOLUME (mL)	ACCESS REQUIREMENTS	ULTRAFILTRATION RATE (mL/h)	MODE OF CLEARANCE
Nidus	0.8-8.0	6.5	Single lumen	0-60	Diffusion
CARPEDIEM	2.0-9.9	27-45	Double lumen	150-300	Convection
Aquadex	<15 ^a	33	Double lumen	0-500	Convection

^aWeights of patients included ranged from 2.7 to 12.4 kg. (59)

Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Neonates and Infants: A Retrospective Analysis of Clinical Results with a Dedicated Device



HYPOTHESIS: To describe a multicenter experience on CKRT delivery to small infants using the CARPEDIEMTM device.

DESIGN & OUTCOMES:



26 small infants
with a median body
weight of 2.9 kg
(IQR 2.2-3.6)

165 CKRT sessions in
convective modality
(pre-dilution CVVH)

Dual-lumen central venous lines (CVL) ranging
from 3 to 5 Fr used in 19 patients (73%)

Circuits primed with **normal saline** only in
58% of treatments

Median Q_b of 4.5 ml/kg/min with a
median Q_r of 35 ml/kg/h

96% patient survival at CKRT discontinuation
50% patient survival at ICU discharge

CONCLUSION: A dedicated technology enabled CKRT delivery in a series of neonates and small infants with the use of small CVLs, adequate dosing, and without hemodynamic instability.

Vidal et al. 2020



Pediatric Nephrology

Journal of the
International Pediatric Nephrology Association

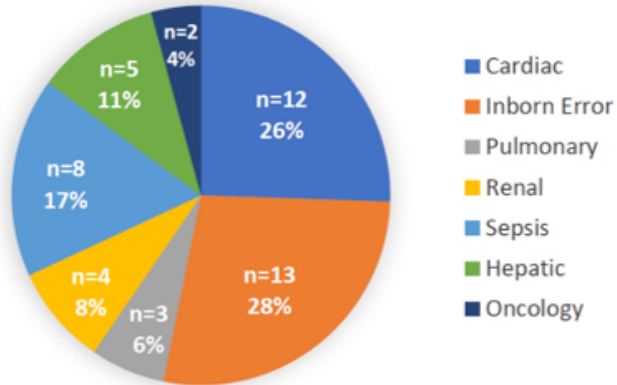
Survival of infants treated with CKRT: comparing adapted adult platforms with the CARPEDIEM™

AIM: Compare outcomes for infants <5 kg between the CARPEDIEM™ and ppCRRT registries

DESIGN & OUTCOMES



ppCRRT (n=48)
2001-2005



21 (44%) survive
to CKRT DC

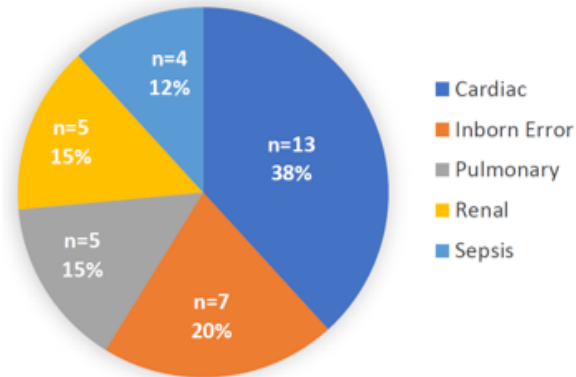
21 (44%) survive
to ICU DC

$p < 0.0001$

$p = 0.58$



CARPEDIEM™ (n=34)
2013-2018



33 (97%) survive
to CKRT DC

17 (50%) survive
to ICU DC

CONCLUSION: Infants receiving CKRT with the CARPEDIEM™ tolerate CKRT well with excellent survival to CKRT discontinuation. It is possible that a dedicated machine for infant CKRT can improve outcomes, although this study is limited by more than a decade between registries

Goldstein et al. 2021

Conclusiones

- La elección de una terapia dialítica depende de características del paciente, de la experiencia del equipo y de los recursos que se disponen → Motivarse
- Las TSRC son una excelente alternativa dialítica en Pediatría, especialmente en pacientes hemodinámicamente inestables
- Fuera de indicaciones absolutas, no existe “un” momento preciso para iniciar TRRA → situación dinámica → precoz parece mejor
- El factor mejor demostrado de aumento de mortalidad en AKI al momento de iniciar la TSRA es la Sobrecarga de Volumen (>10%)



DRA. ELIANNY POLANCO



- Doctora en Medicina por la Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD).
- Especialidad en Pediatría en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral por la Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD).
- Especialidad en Nefrología Pediátrica en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral por la Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD).
- Actualmente Nefróloga Peditra en el Hospital Materno Infantil San Lorenzo de los Mina.





Complicaciones no infecciosas asociadas a la Diálisis Peritoneal

Dra. Elianny Polanco
Nefróloga Pediatra

Complicaciones asociadas a la DP



- Complicaciones infecciosas
 - Peritonitis
 - IOS
 - Tunelitis
- Complicaciones no infecciosas
 - Mecánicas
 - Derivadas de defectos de ultrafiltración
 - Complicaciones relacionadas con el catéter.
 - Complicaciones no infecciosas heterogéneas

INFECCIOSAS

Infección del orificio de salida

Infección del túnel subcutáneo

Peritonitis aguda

NO INFECCIOSAS

Complicaciones mecánicas:

- Hernias.
- Fugas y escapes de líquidos peritoneales.
- Hidrotórax.

Déficit de ultrafiltración

Complicaciones relacionadas con el catéter:

- Obstrucción del catéter.
- Migración del catéter.
- Extrusión del *cuff*.
- Perforación intestinal.

Otras complicaciones:

- Peritonitis eosinofílica.
- Hemoperitoneo.
- Quiloperitoneo.
- Esclerosis peritoneal encapsulante.
- Pseudoquiste peritoneal.
- Pancreatitis aguda.
- Dolor.
- Síndrome de desequilibrio.

Enero 2013 – diciembre 2016, Centro Médico de la Raza, Servicio de Nefrología Pediátrica, 174 pacientes. 17 en DPCA (9.71%) DPA 157 (90.22%). Edad promedio de inicio 12.05 +/- 3.12 años (2-15 años), moda de 15 años, 52.3% femeninos y 47.7% varones

1/ 68,2 meses
diálisis paciente

48 (27.6%) 1 complicación

73 (42%) 2 complicaciones

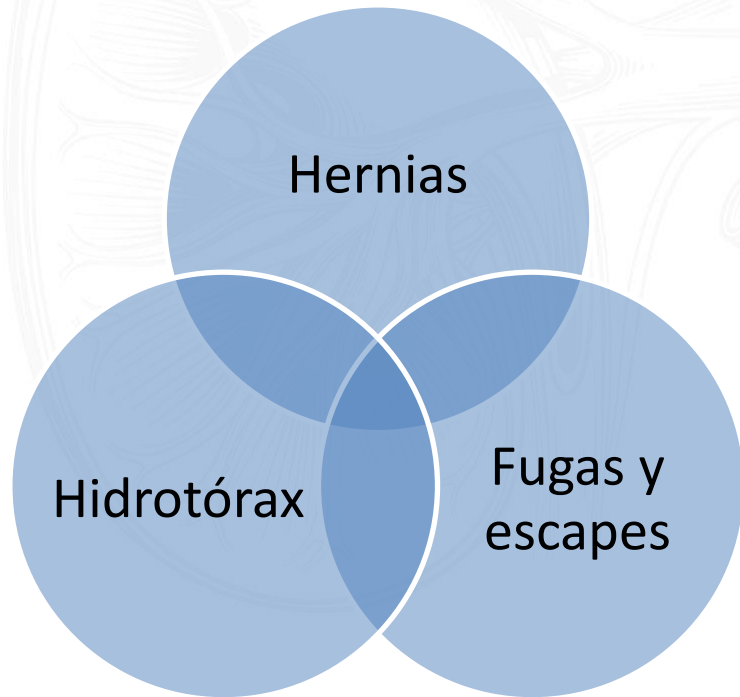
25 (14.36%) 3 complicaciones

10 (5.74%) 4 complicaciones

5 (2.87%) 5 complicaciones

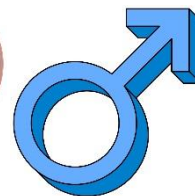
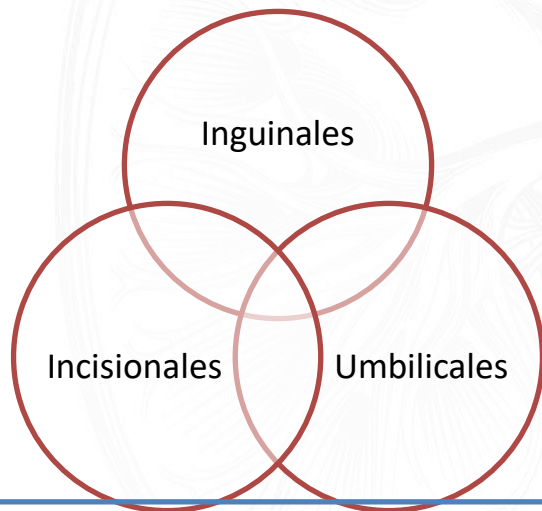


COMPLICACIONES MECÁNICAS



Hernias

4,6-40 %



Volúmenes
de infusión
elevados

Cirugía
reciente

Obesidad

Enfermedad
renal
poliquística.

En aquellos
pacientes en
los que se
deba iniciar
de
inmediato:

Mantener al paciente en posición de
decúbito durante la diálisis los 3
primeros días

Complicaciones de la técnica 32.18%

Mecánicas relacionadas al catéter 16 casos (9.19%)

Hernias 18.9%

Incisional 2

Umbilical 16

Inguinal 9

Umbilical e inguinal 1

Inguinal y posincisional 1

Hernias (Programa RD)

Umbilical	5
Inguinal	2
Incisional	5
Hidrocele	1
Hidrocele/hernia	1

Fugas y escapes

5,3-11,2 %

Escapes precoces (<30 días)

Rotura parcial o a un pequeño poro del segmento del catéter extraabdominal (tardíos)

Edad pediátrica
Niños <10 kg

Bajos volúmenes de infusión

Disminuir el volumen de cada intercambio.

Descanso peritoneal

Interrupción del intercambio diurno

HD

Hidrotórax



Radiografía



Ecografía de tórax

Factores de riesgo:

Edad menor a 3 años

Inicio inmediato de la DP

Antecedente de hernia o cirugía abdominal reciente.

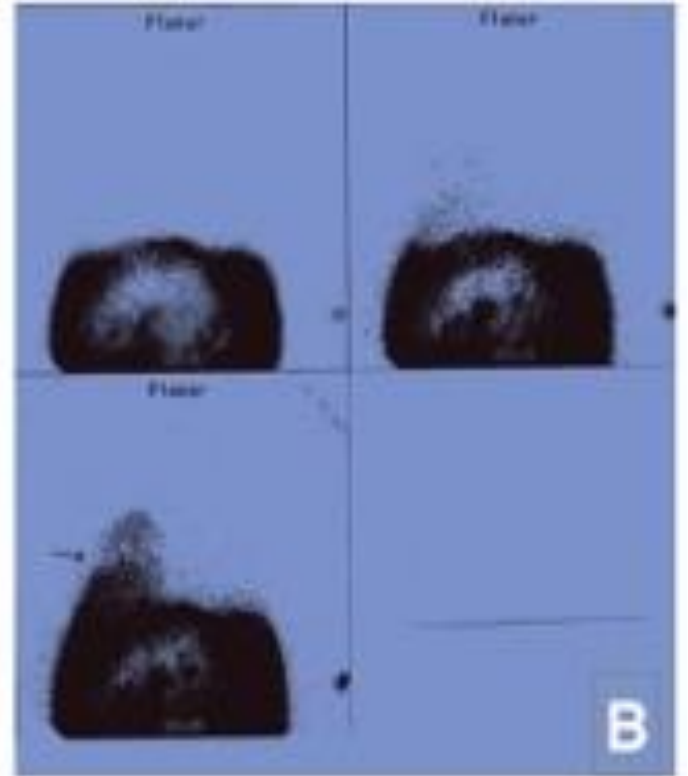
Suspensión temporal de la DP

Utilizar volúmenes de infusión bajos

En caso de que se identifique una comunicación pleuroperitoneal, corrección quirúrgica

Cuando el hidrotórax es recurrente HD.

Demostración del líquido peritoneal en la cavidad



DÉFICIT DE ULTRAFILTRACIÓN

UF¹

Adecuada
ingesta de
nutrientes

Factor protector
de riesgo
cardiovascular

Alta capacidad de transporte de solutos

Peritonitis de repetición

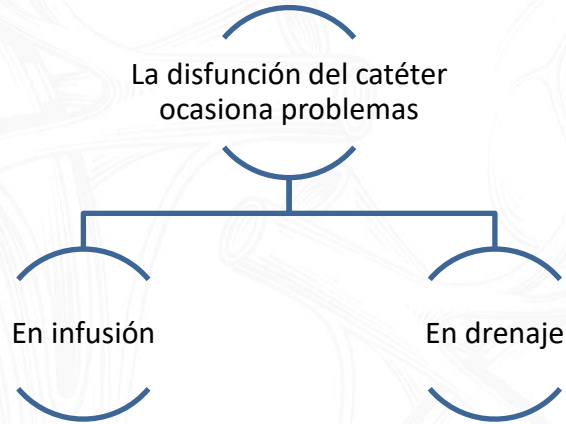
Exposición prolongada a los productos de degradación de la glucosa

Yatrogenia, debido al empleo de volúmenes de infusión inadecuados

Aumento de la absorción a través de los vasos linfáticos peritoneales

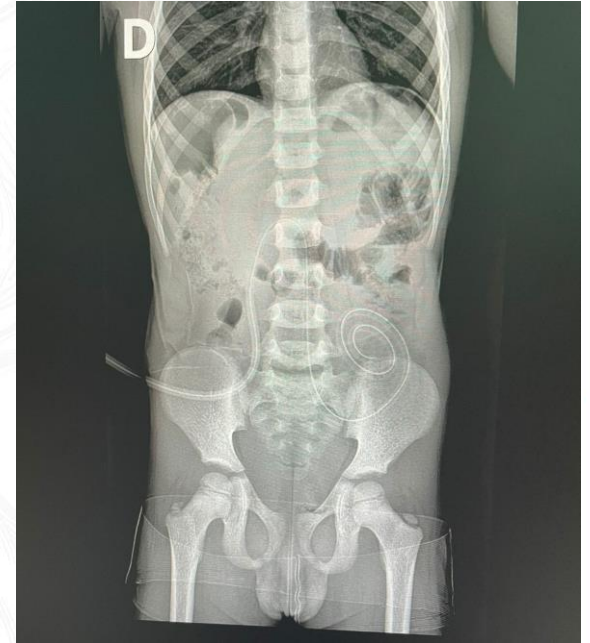
RELACIONADAS CON EL CATÉTER (DISFUNCIÓN)

<10 kg



Para determinar la causa

- Ecografía
- Rx abdomen simple



Obstrucción del catéter

Factores de riesgo

Tipo de catéter

Peso del niño

Experiencia del cirujano

Atrapamiento del epiplón

Coágulos o tapones de fibrina

Omentectomía/omentopexia

Uso de heparina en el líquido de diálisis

Evitando el estreñimiento

1		Heces en bolas duras y separadas, similar a un fruto seco.
2		Heces con forma alargada , pero con relieves, como bolas unidas.
3		Heces con forma alargada , con grietas en la superficie.
4		Heces con forma alargada como una salchicha, lisa y blanda.
5		Heces blandas y trozos separados o con bordes definidos.
6		Heces blandas y trozos separados o con bordes pegados puré.
7		Heces líquidas, sin trozos solidos.



Migración del catéter



Estreñimiento



Atrapamiento por el epiplón



Disfunción por dificultad tanto para la infusión como para el drenaje

Menos frecuente:

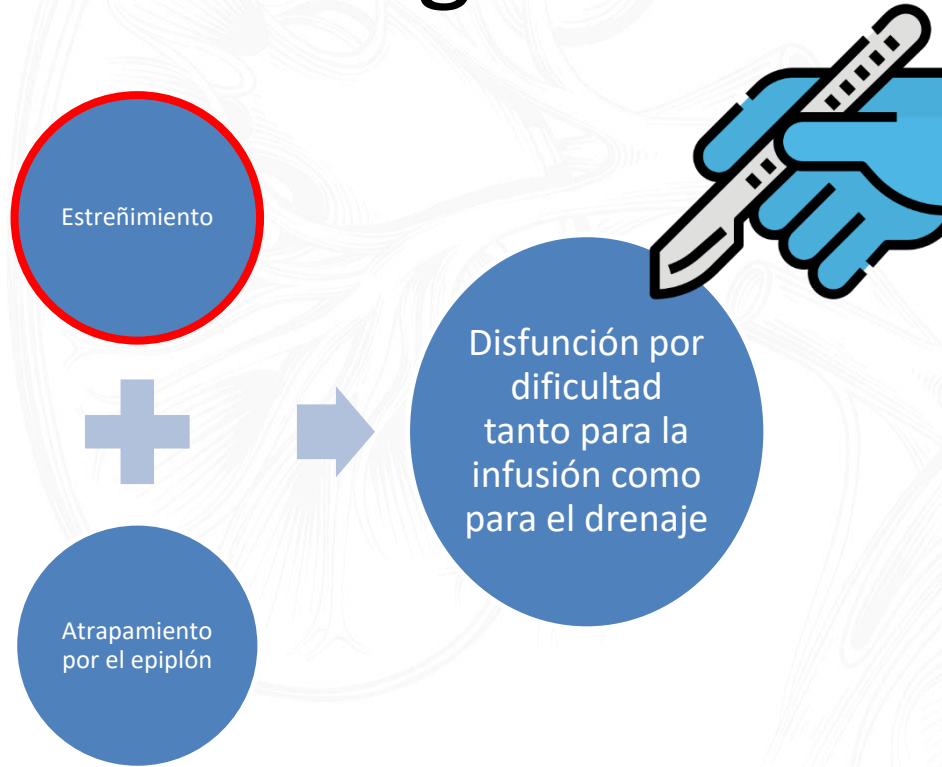
Catéteres de segmento curvo

Cuello de cisne

Aquellos cuyo orificio de salida está orientado en dirección caudal

Catéter que tienen dos cuffs.

Migración del catéter



Menos frecuente:

Catéteres de segmento curvo

Cuello de cisne

Aquellos cuyo orificio de salida está orientado en dirección caudal

Catéter que tienen dos cuffs.

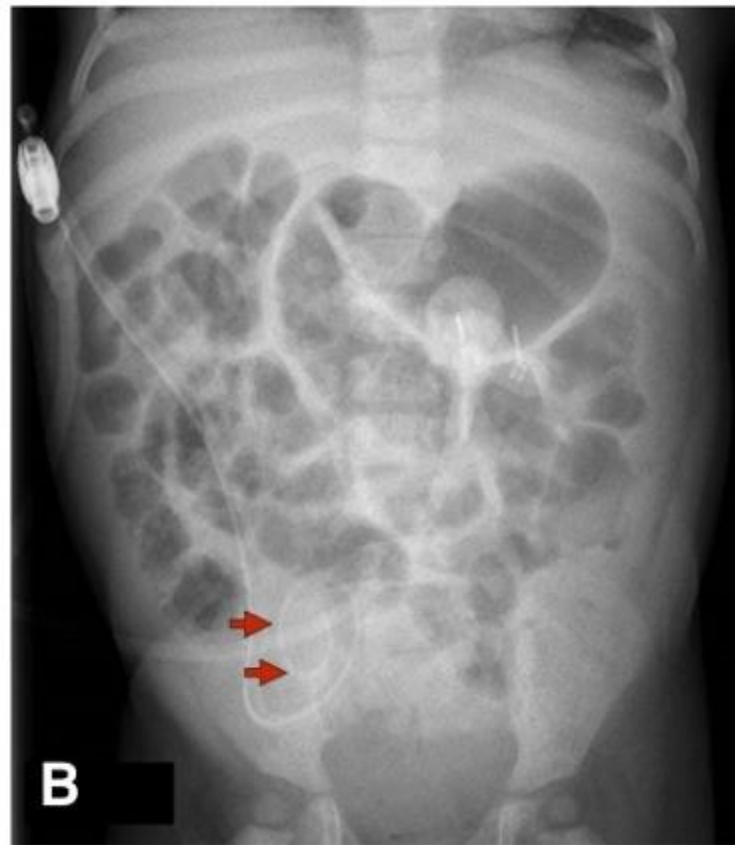
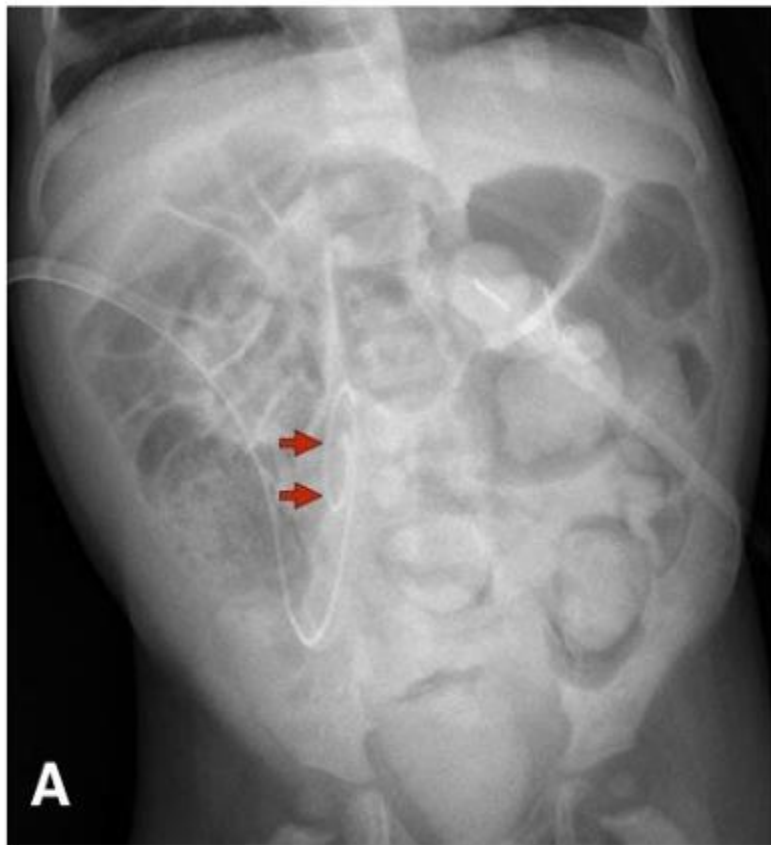




Figura 9.29

Comprobación radiológica del desplazamiento del catéter peritoneal.

Extrusión del cuff

Salida o extrusión del cuff



Potencial foco de infección

Prevenir

Distanciar el cuff externo del
orificio de salida

Complicaciones de la técnica 32.18%

Mecánicas
relacionadas
al catéter 16
casos
(9.19%)

Migración 2

Acodamiento 4

Obstrucción interna 3

Extrusión del cojinete ningún caso

Hemoperitoneo 2 pacientes

RECOLOCACIONES DE CATETER

Año	CASOS
2023	11
2024	10

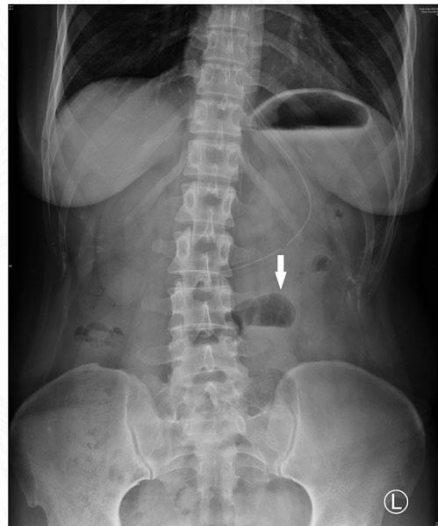


Perforación intestinal

Muy infrecuente

Contacto con la pared intestinal durante un tiempo prolongado en ausencia de líquido peritoneal.

Es difícil de distinguir de una perforación intestinal secundaria a una peritonitis infecciosa



OTRAS COMPLICACIONES (Peritonitis eosinofílica)

- >100 leucocitos/ml de fluido
- >10 % eosinófilos
- Cultivo negativo
- De curso benigno y autolimitada
- No requiere tratamiento
- Presentación clínica puede simular una peritonitis bacteriana

16-60% de pacientes

Se ha descrito más
en niños pequeños
que inician DP a
edades tempranas



Mayor número de
intervenciones en
este grupo de edad

Hemoperitoneo

1,7%

Puede aparecer
tras la
implantación



Se ha descrito en
mujeres durante
la menstruación



asintomático

de escasa
cuantía

Lavados frecuentes con
líquido fresco

Adición de heparina al
líquido de diálisis

Ascitis quilosa o quiloperitóneo

Líquido peritoneal de apariencia lechosa, sin que habitualmente se acompañe de otros síntomas.

Dx:

- Triglicéridos >110 mg/dl en el fluido peritoneal.

Tx:

- Modificar la dieta a una rica en triglicéridos de cadena media
- Octreótide
- Cirugía en casos traumáticos.

Pancreatitis aguda

Multifactorial

Hipertrigliceridemia

Hipercalcemia

Hiperparatiroidismo

Concentración de calcio del líquido de diálisis

Algunos fármacos

Se ha asociado al papel irritante del líquido peritoneal

El
diagnóstico

- Aumento de la amilasa y lipasa
- Agrandamiento pancreático



Esclerosis peritoneal encapsulante

Menos 2%

Malestar

Pérdida progresiva
tanto de
depuración/UF

Pérdida de
peso

Síntomas
relacionados
con
obstrucción
intestinal

Anorexia

Potencialmente devastadora

Inflamación crónica y un engrosamiento progresivo del peritoneo que termina por atrapar las asas intestinales

Suspensión de
la DP

Tratamiento
con
inmunosupresores

Agentes
antifibróticos

Cirugía.





*Que nadie se acerque
jamás a ti
sin que al irse
se sienta
un poco mejor
y más feliz.*

TERESA DE CALCUTA



HÉROES SIN CAPA:
LOS SUPERHÉROES
DE LA VIDA REAL





DRA. WILLNA DE LA ROSA

- Doctora en Medicina por la Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD).
- Pediatra en Hospital Materno Infantil San Lorenzo De Los Mina.
- Nefróloga en Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral.
- Medico ayudante unidad Hemodiálisis en Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral.



Prevención y manejo de riesgo cardiovascular en pacientes de hemodiálisis.

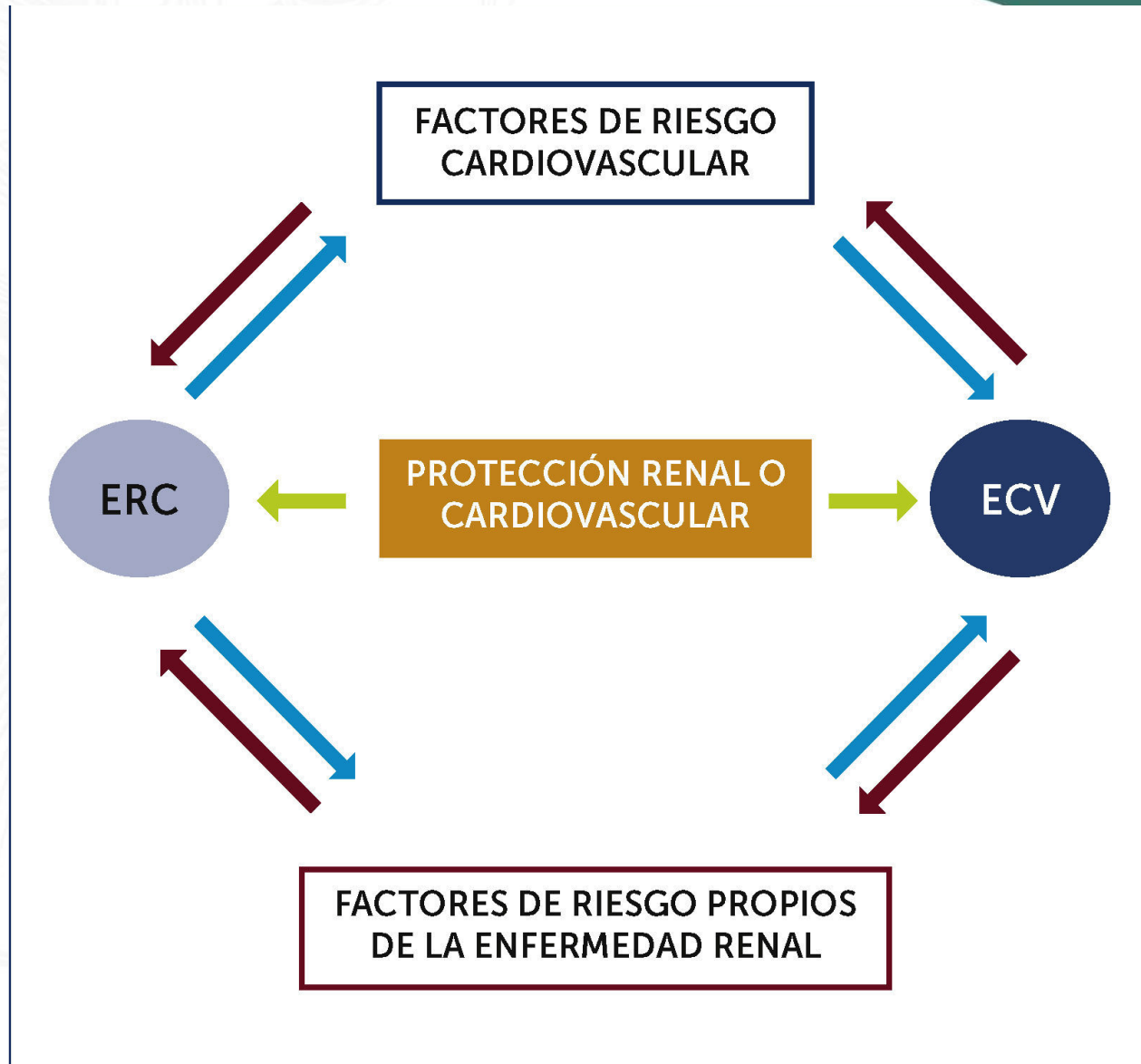
Dra. Willna De la Rosa Brito
Pediatra Nefróloga.

DECLARACION CONFLICTOS DE INTERESES.

Respecto a esta presentación existen las siguientes relaciones que podrían ser percibidas como potenciales conflictos de intereses:

La intervención que presento NO ha sido financiada, total o parcialmente, por ninguna empresa con intereses económicos en los productos, equipos o similares citados en la misma.







Rev. chil. pediatr. vol.88 no.2 Santiago abr. 2017

Compromiso cardiovascular en pacientes pediátricos en diálisis peritoneal crónica

Cardiovascular disease in pediatric patients under chronic peritoneal dialysis

Paula Lehmann F.^a, Francisco Cano Sc.^b

^aNefróloga Infantil, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Subdepartamento de Pediatría
Hospital Base Valdivia, Chile

La elevada prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC), su carácter progresivo y modificable, hace necesario un abordaje temprano, con el fin de evitar el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares asociadas, tales como la enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica y arritmias cardíacas.

la principal causa de muerte en la enfermedad renal crónica es la patología cardiovascular secundaria a los trastornos metabólicos, hidroelectrolíticos, hipertensión arterial y sobrecarga de volumen propios de esta patología, en especial en etapas terminales.

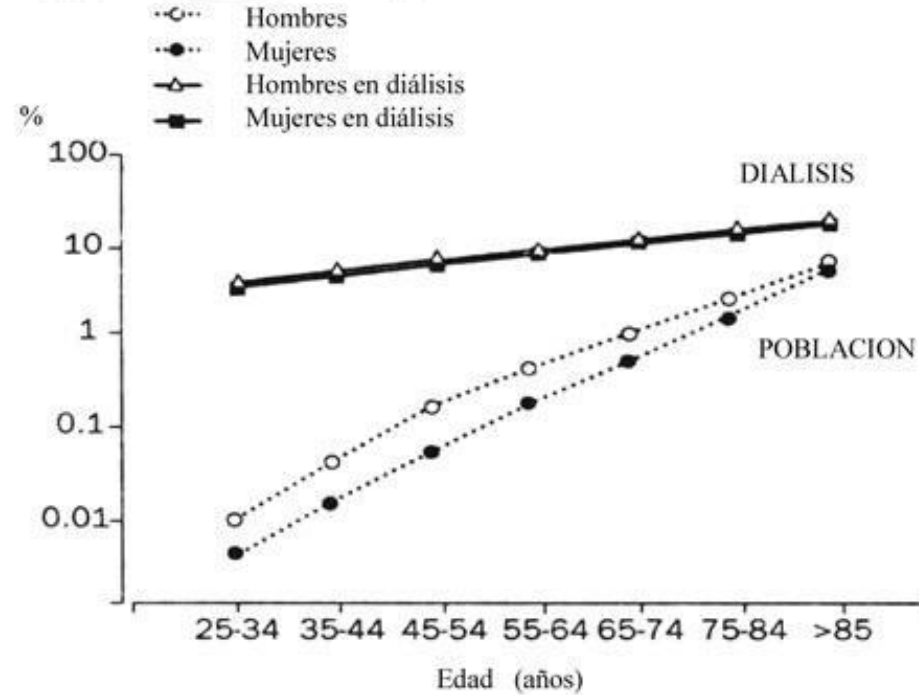


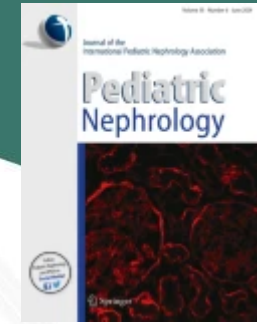
Figura 1. Mortalidad anual. Las tasas anuales de mortalidad cardiovascular en pacientes adultos con falla renal no son función de la edad, en contraste con la población general. Modificado de ref 2.

En la población pediátrica general, la incidencia de muerte anual debido a enfermedad cardíaca es inferior al 3%. los informes anuales del Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos (USRDS) indican que durante la última década la ECV ha seguido siendo la segunda causa más común de muerte en niños en diálisis crónica o después de un trasplante, representando aproximadamente el 20-25% de todas las muertes.

Factores de riesgo cardiovascular en niños en diálisis: una actualización

Publicado: 31 de octubre de 2018

Volumen 35 , páginas 41–57, (2020)



Estudio del Registro de Diálisis y Trasplante de Australia y Nueva Zelanda, con datos de > 1600 pacientes que recibieron terapia de reemplazo renal

el 43% entre los que recibieron diálisis peritoneal (DP)

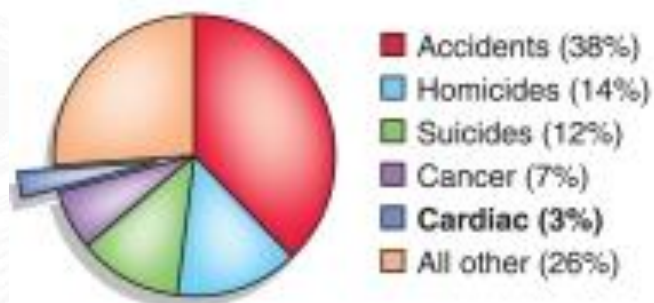
57% de las muertes entre los niños que recibieron hemodiálisis (HD)

el 30% entre los que recibieron un trasplante renal funcional

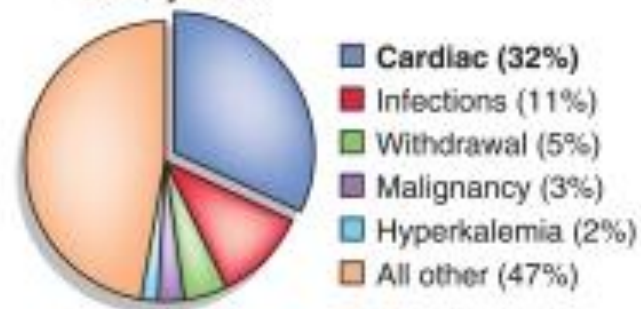
ECV causa mas común de muerte.

Principales causas de muerte en la población pediátrica general y en niños con terapia de reemplazo renal. Los datos se presentan como porcentajes. Los datos para pacientes en diálisis y trasplantes provienen de USRDS (2011). Los datos para la población pediátrica general provienen de Mathews *et al* . (2011)

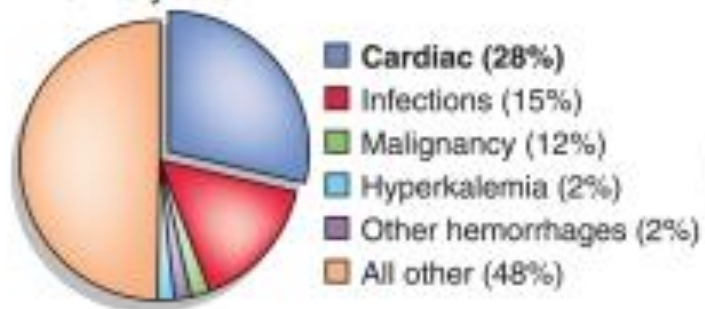
General population
1–24 years



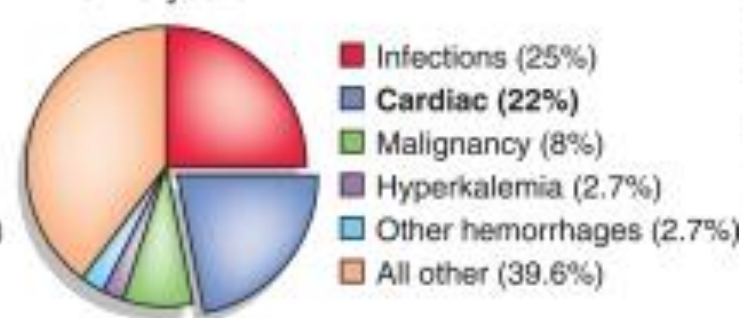
Hemodialysis
0–19 years



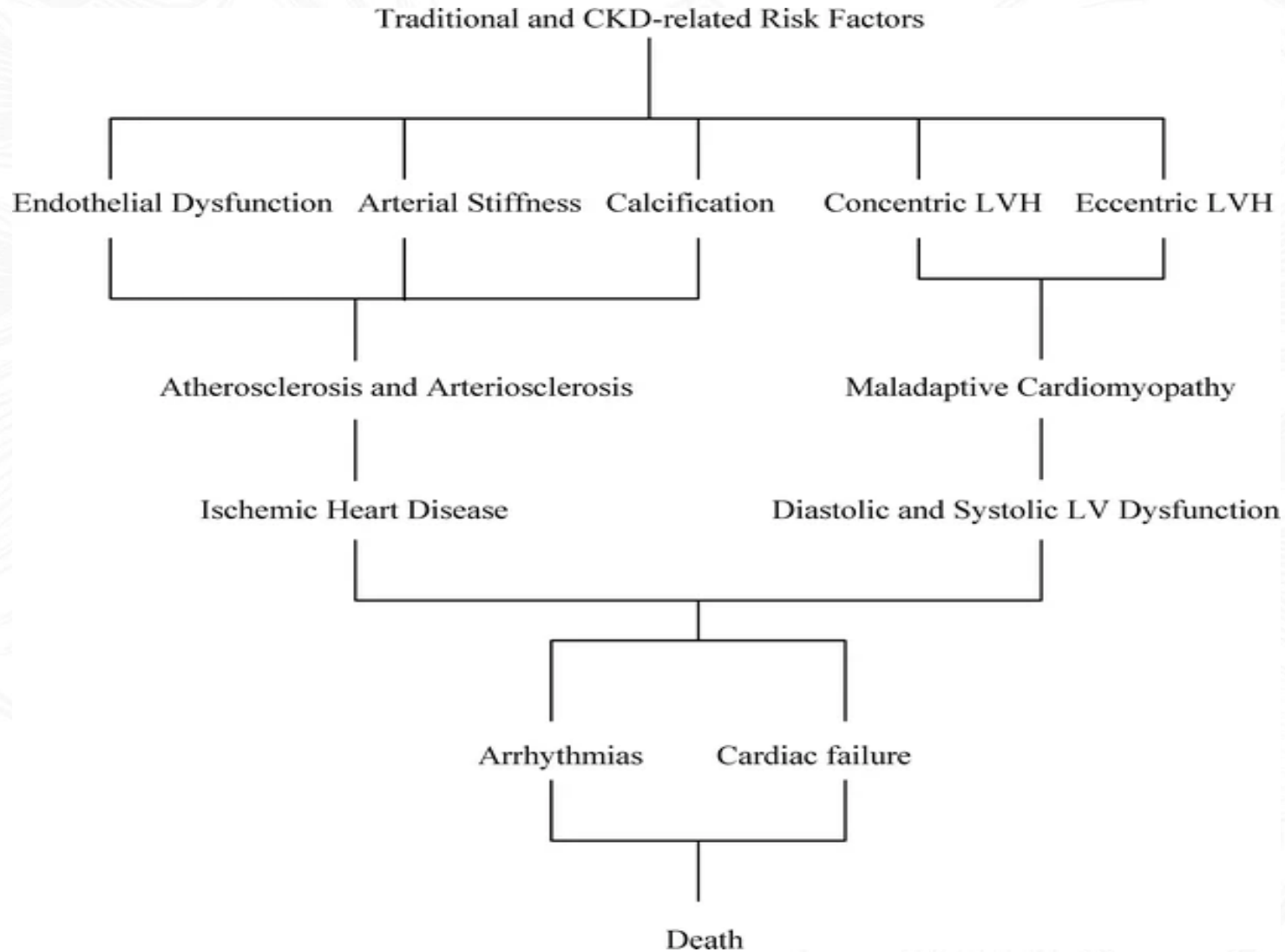
Peritoneal dialysis
0–19 years

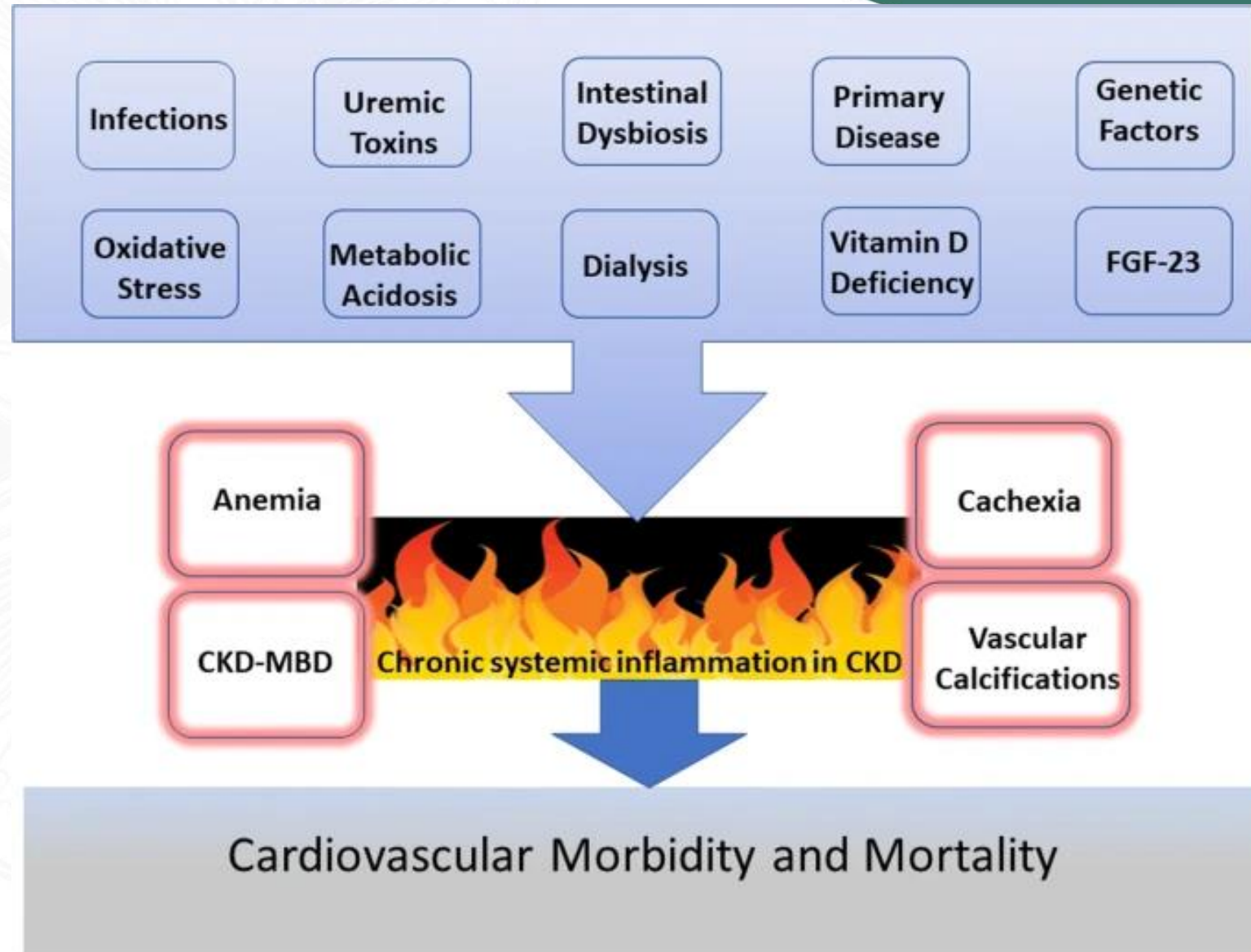


Transplant
0–19 years



Mecanismos de la enfermedad cardiovascular en la enfermedad renal crónica



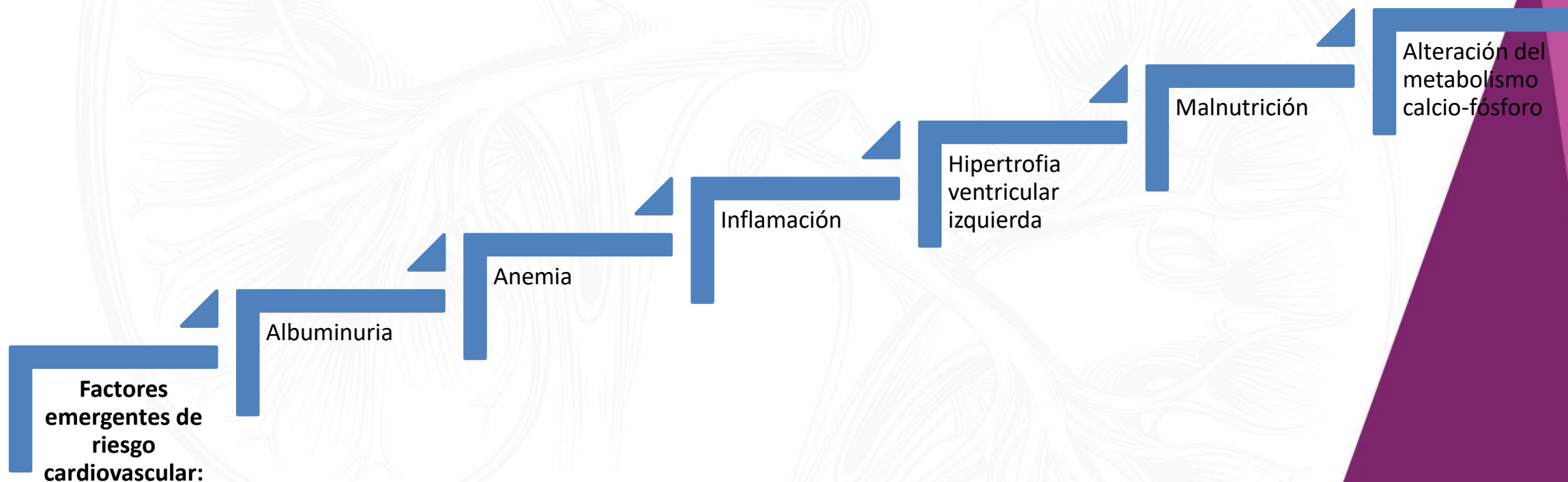


Factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis

Cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease on hemodialysis

MSc. Dr. Yoel Santos Treto¹, MSc.Dr. Eduviel Ramos Cárdenas², MSc.Dra. Ronilda Trujillo Alemán³, Dr. Raúl Fariña Peláez⁴, Dr. José Antonio Valdés Carbajo⁵, Dr. Fernando Vega Calderón⁶

Acta Médica del Centro / Vol. 9 - No. 1 - 2015



Common risk factors for CVD in children with CKD

Data are from CKiD study and North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies registry.

Risk Factors	CKD (%)	Dialysis (%)	Transplant (%)
Traditional			
hypertension	47–54	52–75	63–81
dyslipidemia	45	33–87	55–84
obesity	15	8–11	12–22
hyperglycemia	4	11	22
Uremia related			
anemia	38–48	40–67	32–64
hyperparathyroidism	21	72	
increased calcium-phosphorus product		53–55	
increased C-reactive protein		76	
hypoalbuminemia	47	40–60	

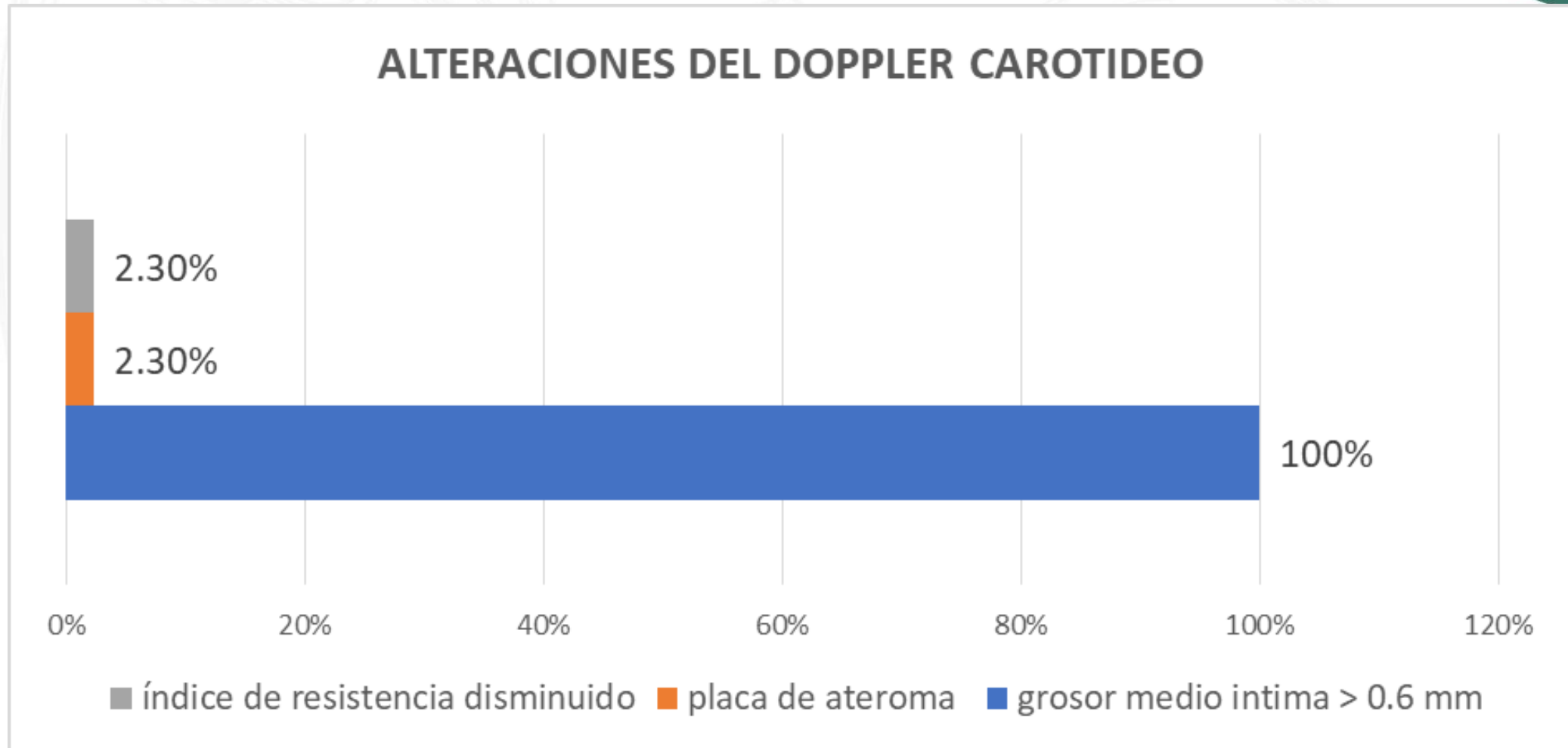
Anomalías cardíacas y vasculares tempranas comunes en niños con enfermedad renal crónica

	ERC en estadio 2-4 (%)	Diálisis (%)	Trasplante (%)
HVI	17–50	30–92	8–82
cIMT anormal	29–61	66–89	58–75
CAC	—	12–20	—

Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2012 Apr;23(4):578-85.

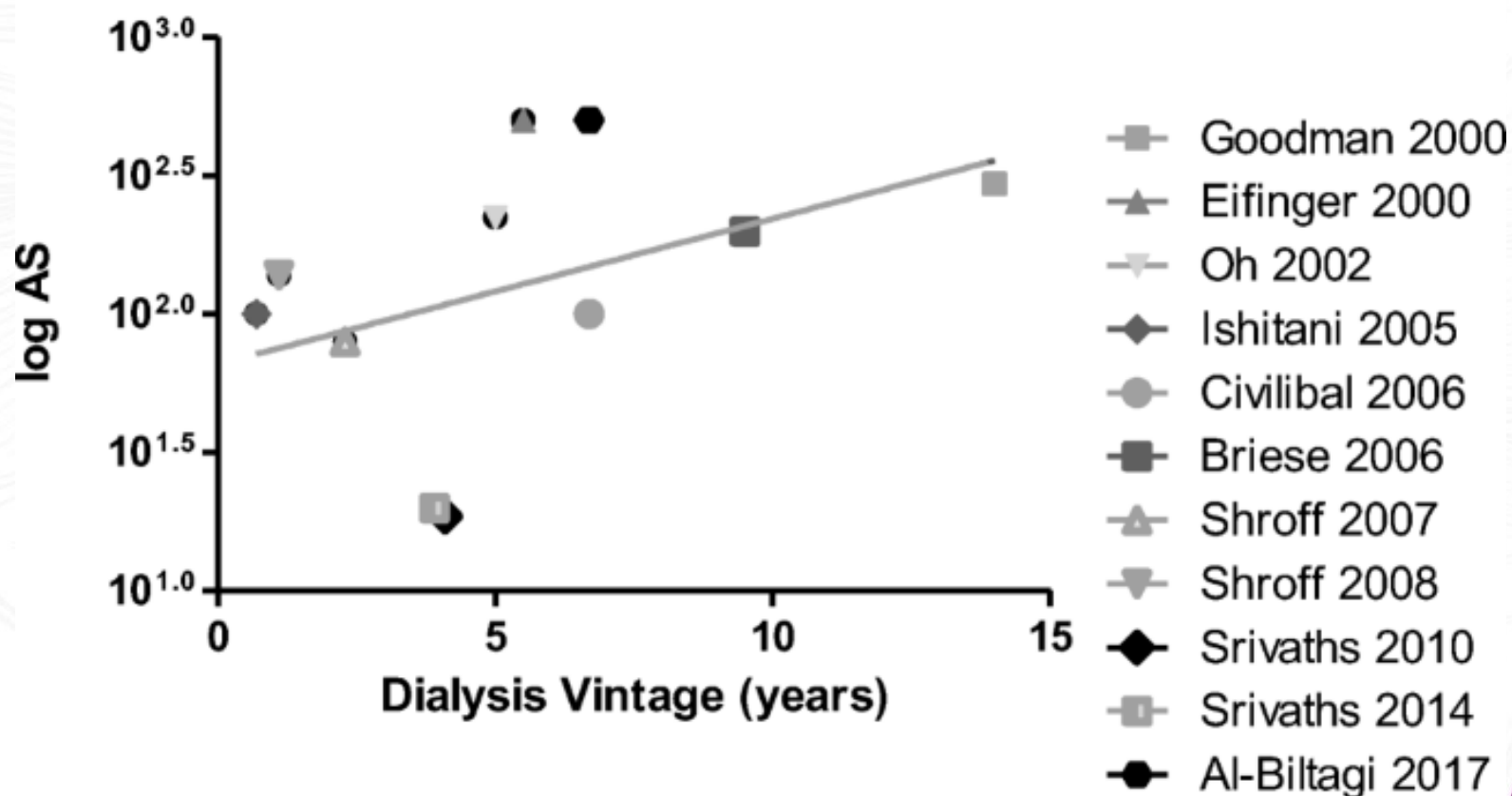
CAC: calcificaciones coronarias/ cIMT: aumento del grosor de la intima de las carótidas.

Alteraciones del Doppler carotideo en pacientes en terapia de reemplazo renal del hospital infantil Dr. Robert Reíd Cabral diciembre 2019 - abril 2020. Según hallazgos encontrados en el ultrasonido Doppler
Dra. De león Gina.



La diálisis agrava los factores de riesgo preexistentes y acelera la progresión de la ECV con factores de riesgo adicionales relacionados con la diálisis.

Coronary Calcifications in Young Patients with ESKD



RIÑÓN POLIQUÍSTICO



**ES LA PUBERTAD
LO JURD!!!**

LUGAN

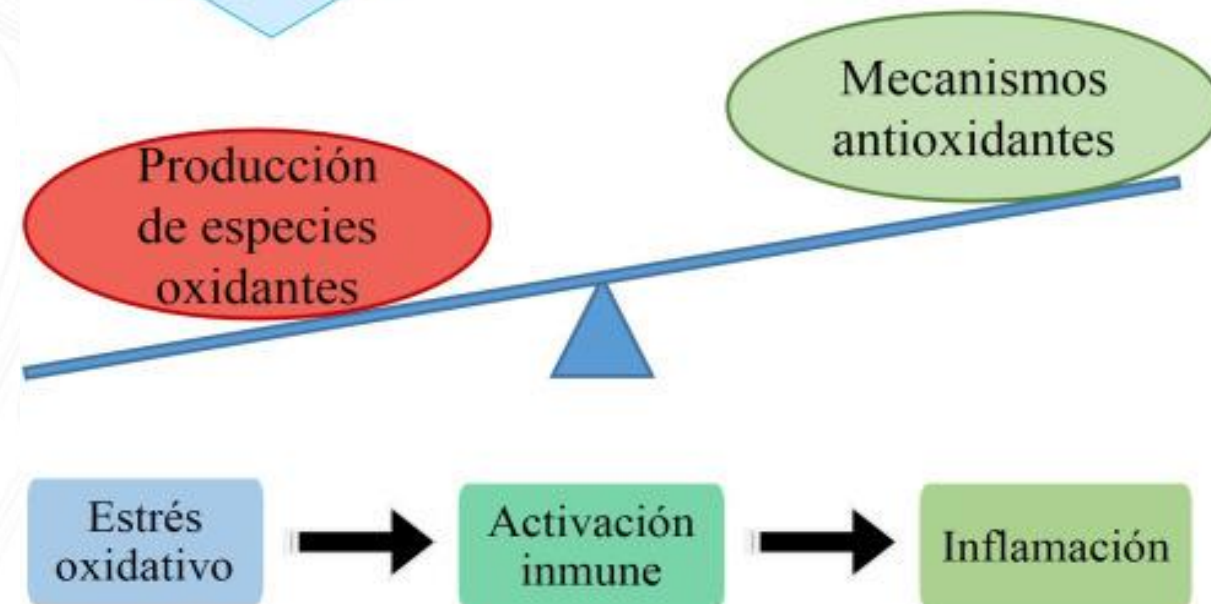
Fisiología de la afectación cardíaca por procesos urémicos.

la biocompatibilidad del dializador, líneas y agujas, así como los componentes y contaminantes del líquido de diálisis (LD).

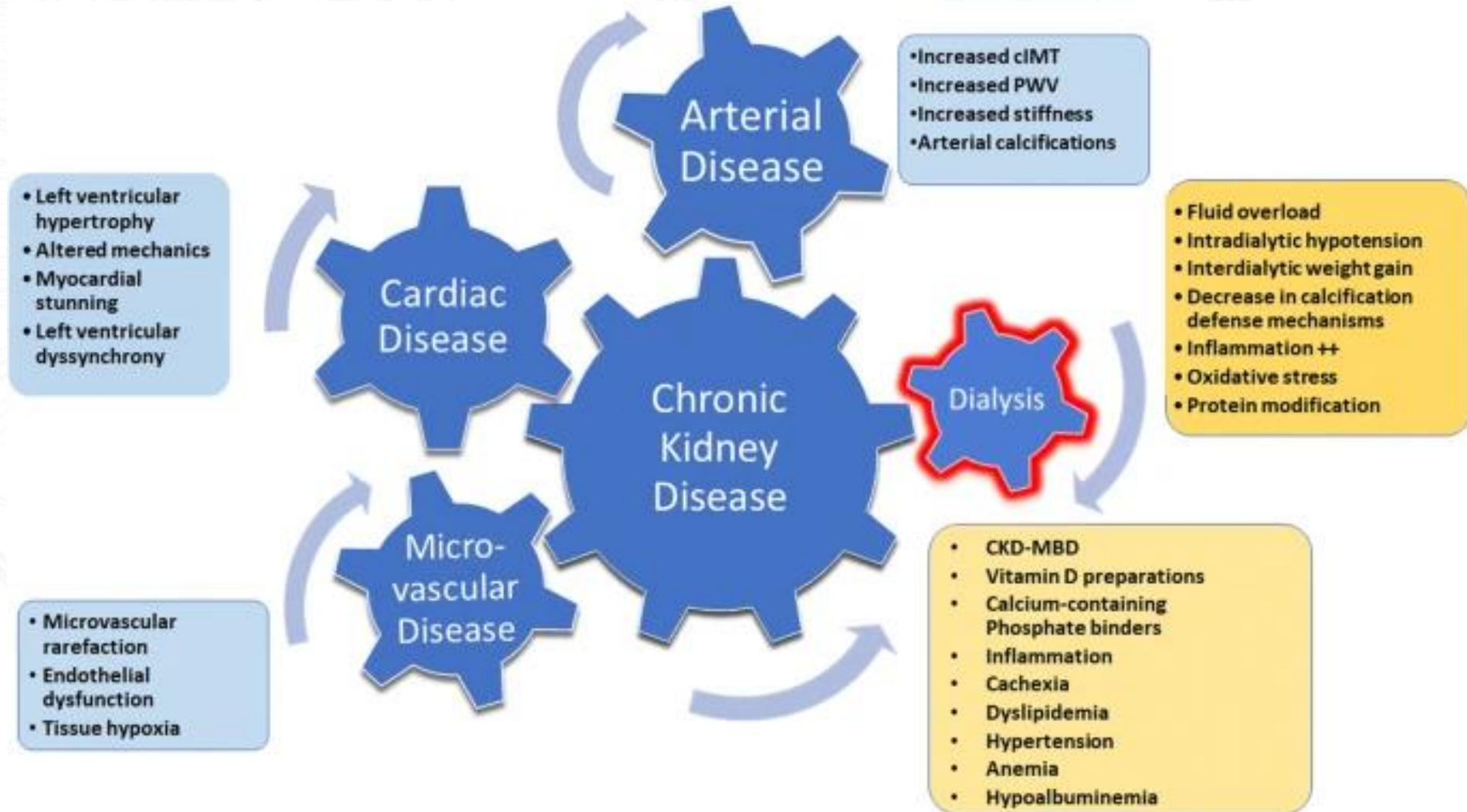
La membrana del dializador -activación del complemento, a los monocitos, aumentado la producción de citoquinas.

Los componentes del LD destacan sustancias como el acético en la HD con bicarbonato y la glucosa en diálisis peritoneal, capaces de estimular células Presentadoras de antígeno endotoxinas.

1. Toxinas urémicas
2. Disfunción mitocondrial
3. ↑Actividad NOX4
4. Inflamación y activación inmunitaria
5. Hiperfosfatemia
6. Diálisis

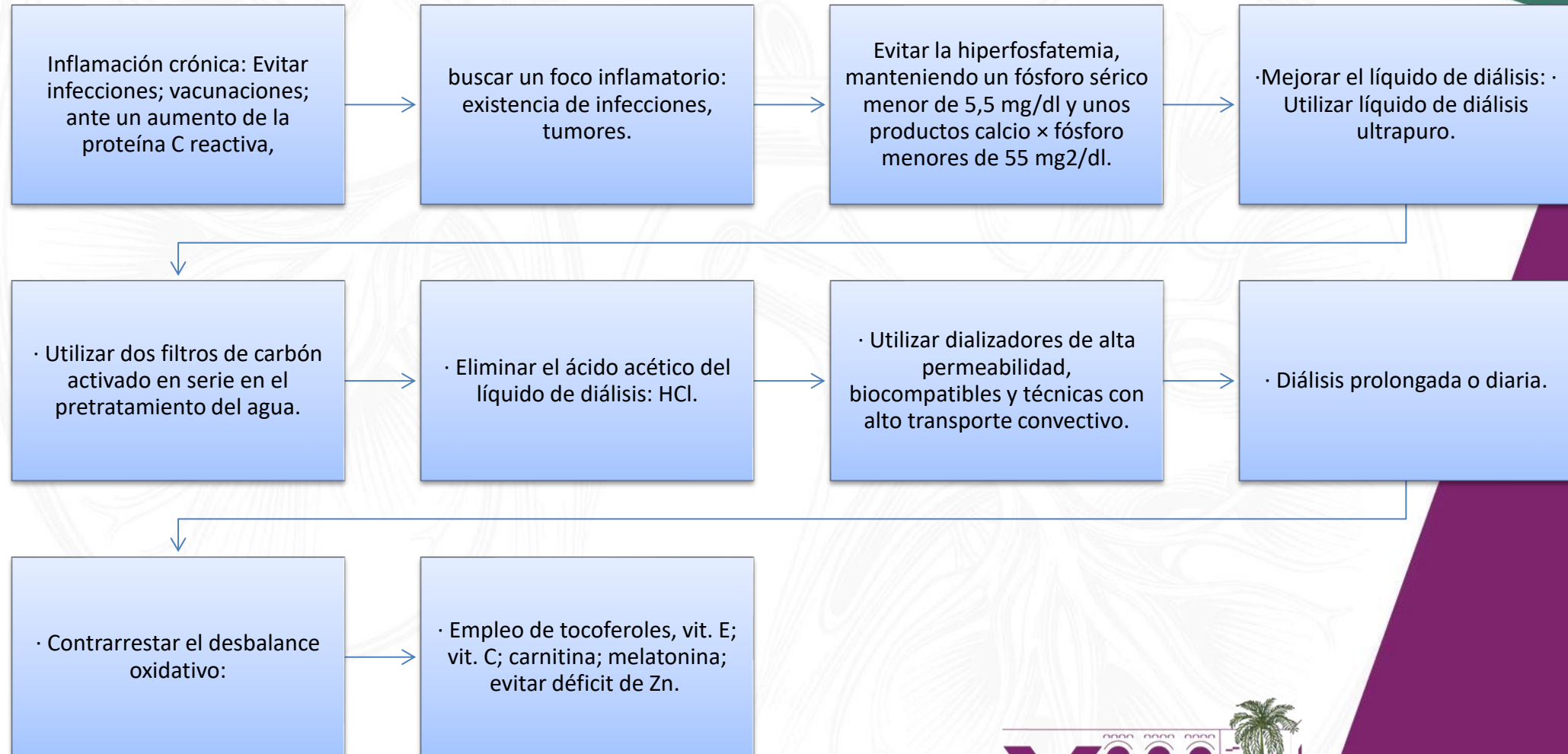


Mecanismos relacionados a diálisis



FRCV no tradicionales	Enfermedad cardiovascular											
	IMA		Angina de pecho		ICC		EVC		EVP		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Anemia	4	4,16	3	3,12	4	4,16	1	1,04	5	5,2	17	17,7
Hiperuricemia*	5	5,2	3	3,12	9	9,37	3	3,12	5	5,2	25	26,04
Alt. Ca/P**	5	5,2	2	2,08	10	10,4	4	4,16	4	4,16	25	26,04
PCR elevada***	4	4,16	2	2,08	3	3,12	1	1,04	5	5,2	15	15,6
Fibrinógeno elevado	3	3,12	3	3,12	3	3,12	1	1,04	4	4,16	14	14,5
Total	21	21,8	13	13,5	29	30,2	10	10,4	23	23,9	96	100

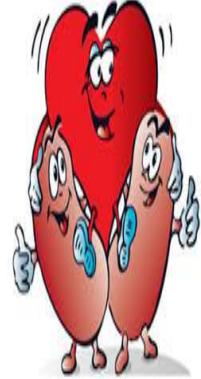
Actuaciones para disminuir los factores de riesgo de muerte específicos de los pacientes en hemodiálisis ·



Evaluación y recomendaciones de tratamiento



La estrategia general es evitar la diálisis a largo plazo.



El objetivo es prevenir el desarrollo y retrasar la progresión de la miocardiopatía y la aterosclerosis.

deben iniciarse medidas en el momento de la insuficiencia renal leve a moderada, antes de la necesidad de diálisis.



El trasplante renal debe ser el objetivo final para minimizar la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC avanzada.



pacientes que deben recibir diálisis a largo plazo, **LA ESTRATEGIA** : incluyen un control y manejo agresivo de la hipertensión, la dislipidemia, el metabolismo calcio-fósforo, la anemia, la nutrición, la inflamación sistémica y otras complicaciones .

Importante!

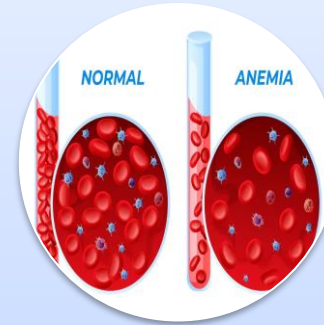
El estudio CANUSA mostró que cada 250 ml de orina, se observa una disminución de un 36% de la mortalidad global.

Los pacientes con función renal residual poseen mejores perfiles cardiovasculares y metabólicos que los pacientes anúricos, tienen menor grado de malnutrición, menos hipertensión, menos hipertrofia ventricular, menos anemia y menor producto calcio fósforo, con menor calcificación vascular, Todo esto conlleva a mejor sobrevida.

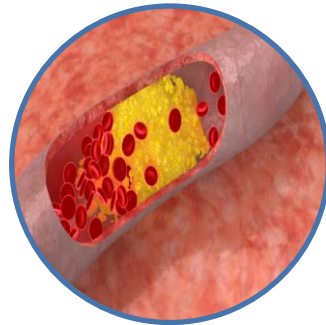
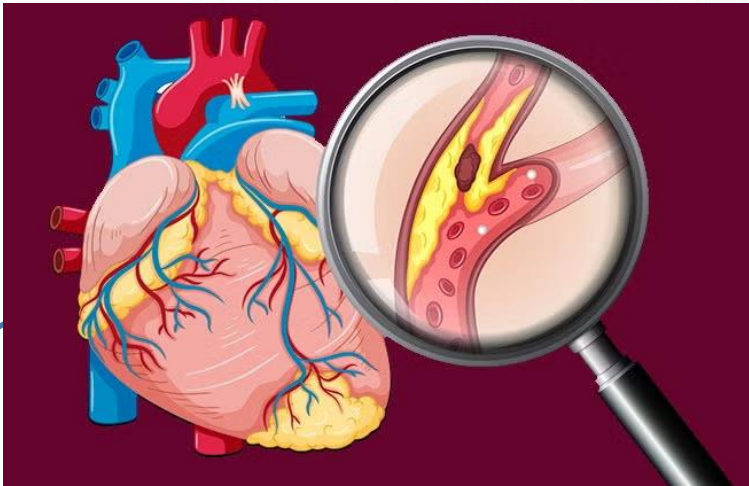
Las recientes Guías de práctica clínica K/DOQI :



Evaluación ecocardiográfica (miocardiopatía y enfermedad valvular) en el momento del inicio de la terapia de diálisis



Mantener el nivel de hemoglobina por encima de 11.0 g/dl mediante el uso de una terapia adecuada con hierro y eritropoyetina recombinante.



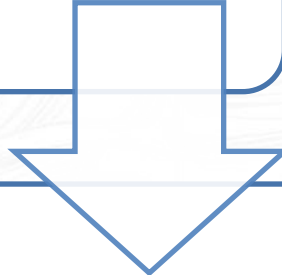
Evaluación de la dislipidemia :

Repetir las mediciones de lípidos después de 2-3 meses incluyen cambios en la modalidad de terapia de reemplazo renal, tratamiento con dieta o agentes reductores de lípidos.

La evaluación de la dislipidemia debe incluir un perfil lipídico completo en ayunas con colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos.



Todos los niños con dislipidemia se recomienda cambios en el estilo de vida :modificación de la dieta con una reducción de la ingesta de grasas saturadas y un aumento de la ingesta de fibra, y una actividad física moderada.



Si el colesterol LDL es ≥ 160 mg/dl y el colesterol no HDL ≥ 190 mg/dl, se recomienda el tratamiento con estatinas en niños mayores de 10 años.

Todos los pacientes en diálisis deben someterse a un ECG de rutina.

Los pacientes con arritmias deben recibir el mismo tratamiento que la población general en lo que respecta a los agentes antiarrítmicos (incluidos los betabloqueantes) y los dispositivos de estimulación (incluidos los desfibriladores internos).

Hemodiálisis intermitente nocturna

MEDICINE

TABLE 3

Qualitative comparison of conventional and intensified dialysis techniques

Method	No. per week	Duration (hours)	Blood pressure control	Phosphate control	Social rehabilitation	Remarks
Conventional hemodialysis	3	Europe: 4–5 USA: 3–4	limited	poor	limited	standardized, most common form of treatment
Short daily hemodialysis	5–6	2–3	good	excellent	good	undisturbed sleep
Nocturnal intermittent hemodialysis	3	8	good	good	very good	normal employment possible
Nocturnal hemo-dialysis every night	5–6	8	excellent	excellent	good	most demanding technique of all

- Hoppe A, von Puttkamer C, Linke U, Kahler C, Booss M, Braunauer-Kolberg R, Hofmann K, Joachimsky P, Hirte I, Schley S, Utsch B, Thumfart J, Briese S, Gellermann J, Zimmering M, Querfeld U, Müller D (2011) Un programa hospitalario de hemodiálisis nocturna intermitente para niños y adolescentes. J Pediatr 158:95–99, 99.e1.

Ventajas	Desventajas
Mayor flexibilidad con los tiempos de diálisis.	Depende de la participación de los padres o cuidadores
Mayores oportunidades de asistir a la escuela	Carga del cuidador
Reducción del efecto de resaca posterior a la diálisis y mejora del tiempo de recuperación	Hospitalización domiciliaria con introducción de equipos de diálisis y tratamiento
Reducción de los síntomas intradialíticos y de los episodios hipotensivos.	Aumento del traumatismo y las complicaciones de la fístula con canulaciones frecuentes y repetidas
Liberalización de las restricciones de líquidos y dietas	Espacio necesario para el equipo de diálisis
Apetito mejorado	Requisito para modificaciones en el hogar
Energía mejorada	Aumento de las facturas de servicios públicos (agua, electricidad, teléfono)
Mejora de la calidad de vida	Hipotensión en pacientes anéfricos
Mejor control de la presión arterial y menor necesidad de antihipertensivos	
Regresión de la hipertrofia ventricular izquierda	
Disfunción miocárdica inducida por diálisis reducida	
Control mejorado de PTH	
Mejora la depuración de fosfato	
Dosis más bajas/libertad de quelantes de fosfato	
Requerimientos reducidos de ^{eritropoyetina}	
Mejora el ^{sueño}	
Más rentable en comparación con la diálisis convencional en el centro	

Ventajas y desventajas de la hemodiálisis domiciliaria



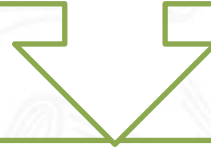
Estudios sobre diálisis intensificada en niños y adolescentes

De: Hemodiálisis intermitente nocturna

estudios	Modalidad de diálisis	$n / ^A$	Control de fosfato	Control de la presión arterial	Control de la anemia	Crecimiento	Días fuera de la escuela	Calidad de vida
Estudiar	Modalidad de diálisis	$n / ^A$	Control de fosfato	Control de la presión arterial	Control de la anemia	Crecimiento	Días fuera de la escuela	Calidad de vida
Fischbach y otros, 2004	SDHD	5	Mejorado	mejorado	¿Mejorado?	Mejorado	Menos	ni
Fischbach y otros, 2010	SDHD	15	ni	ni	ni	Mejorado	ni	ni
De Camargo y col. 2014	SDHD	24	ni	ni	ni	Mejorado	ni	ni
Hoppe y otros, 2011 [	Instituto Nacional de Salud	16	Mejorado	Mejorado	Mejorado	ni	Menos	Mejorado
Thumfart y otros, 2014 [	Instituto Nacional de Salud	7	Mejorado	Mejorado	ni	ni	ni	ni
Geary y otros, 2005 [	Departamento de Salud de Nueva Inglaterra	4	Mejorado	Sin cambios	¿Mejorado?	ni	Menos	Mejorado

Puntos clave

En los niños con ERC, la comorbilidad cardiovascular se reconoce en etapas tempranas de la enfermedad, es progresiva, se acelera con la diálisis y limita la expectativa de vida de los pacientes jóvenes.

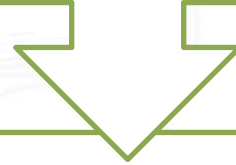


Los estudios de imagen han demostrado aumentos en la masa del ventrículo izquierdo, el grosor de la íntima-media de la arteria carótida y la velocidad de la onda del pulso como características fenotípicas tempranas. Las calcificaciones vasculares son la firma de un fenotipo avanzado.



Los principales factores de riesgo asociados incluyen el tiempo de diálisis, el metabolismo mineral desregulado y su tratamiento, la hipertensión, la inflamación, la dislipidemia, la anemia y la hipoalbuminemia.

El tratamiento de diálisis agrava los factores de riesgo preexistentes y acelera la ECV. La sobrecarga de sal y líquidos, la hipotensión intradialítica, el deterioro de la mecánica cardíaca, el estrés oxidativo y la modificación de las proteínas se han identificado como factores de riesgo adicionales importantes relacionados con la diálisis.



La duración de la diálisis está fuertemente asociada con calcificaciones de las arterias coronarias, que pueden progresar rápidamente.

Los factores de riesgo modificables, especialmente la desregulación mineral, la hipertensión y la anemia, exigen un tratamiento agresivo y un seguimiento cuidadoso.



La HD intensificada, especialmente cuando se combina con HDF, brinda beneficios inigualables y debe considerarse si no es posible un trasplante temprano, especialmente en pacientes de alto riesgo.

GRACIAS



DRA. GLORIA DE LA ROSA

- Doctora en Medicina por la Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD).
- Especialidad en Pediatría en el hospital Robert Reid Cabral.
- Especialidad en Nefrología Pediátrica en el hospital Robert Reid Cabral.
- Actualmente médico Pediatra en la Clínica Doctor Bethancourt, San Cristóbal.
- Departamento de Nefrología pediátrica en el Hospital pediátrico Dr. Hugo Mendoza.







OPORTUNIDADES Y NUEVAS OPCIONES TERAPEUTICAS EN EL TRATAMIENTO DE NEFROPATIA POR IGA

DRA. GLORIA DE LA ROSA PIMENTEL
NEFRÓLOGA PEDIÁTRICA

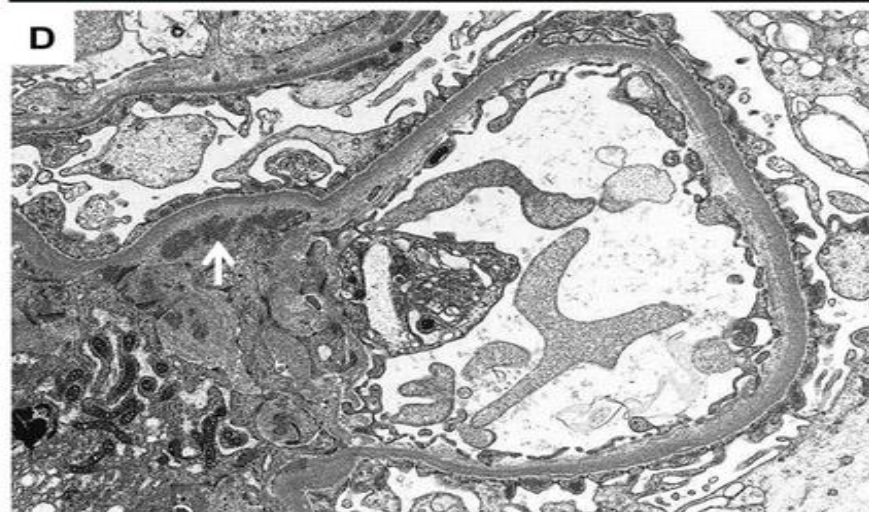
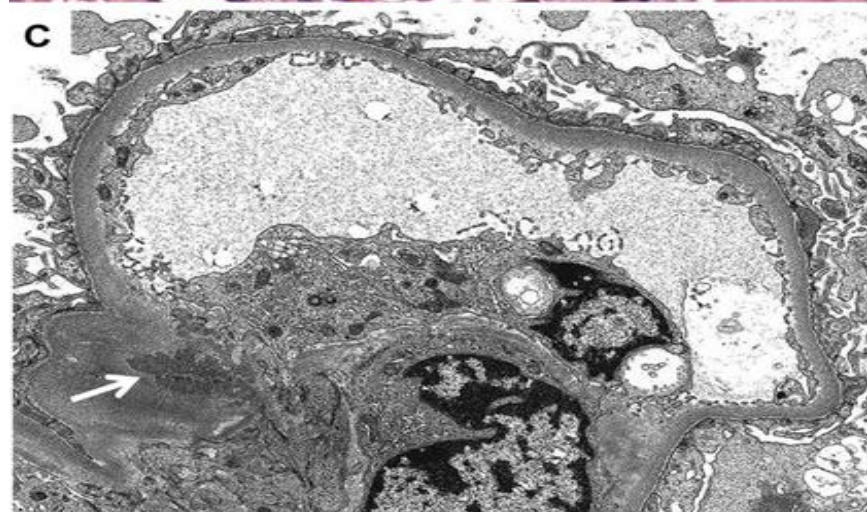
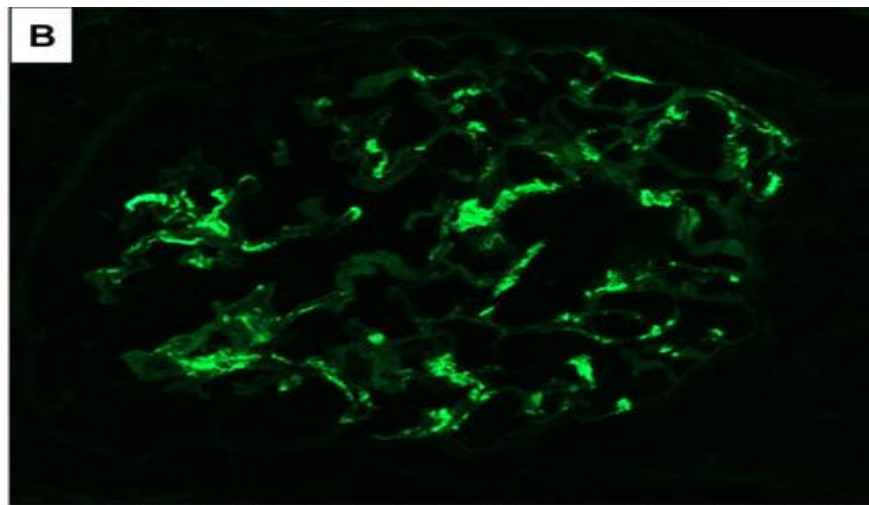
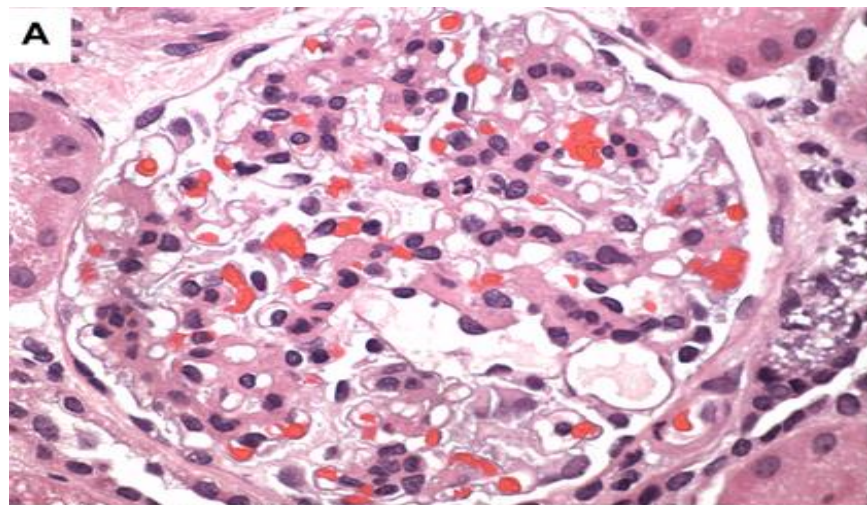


Table 1 | **MEST-C criteria in the updated Oxford Classification of IgA Nephropathy³**

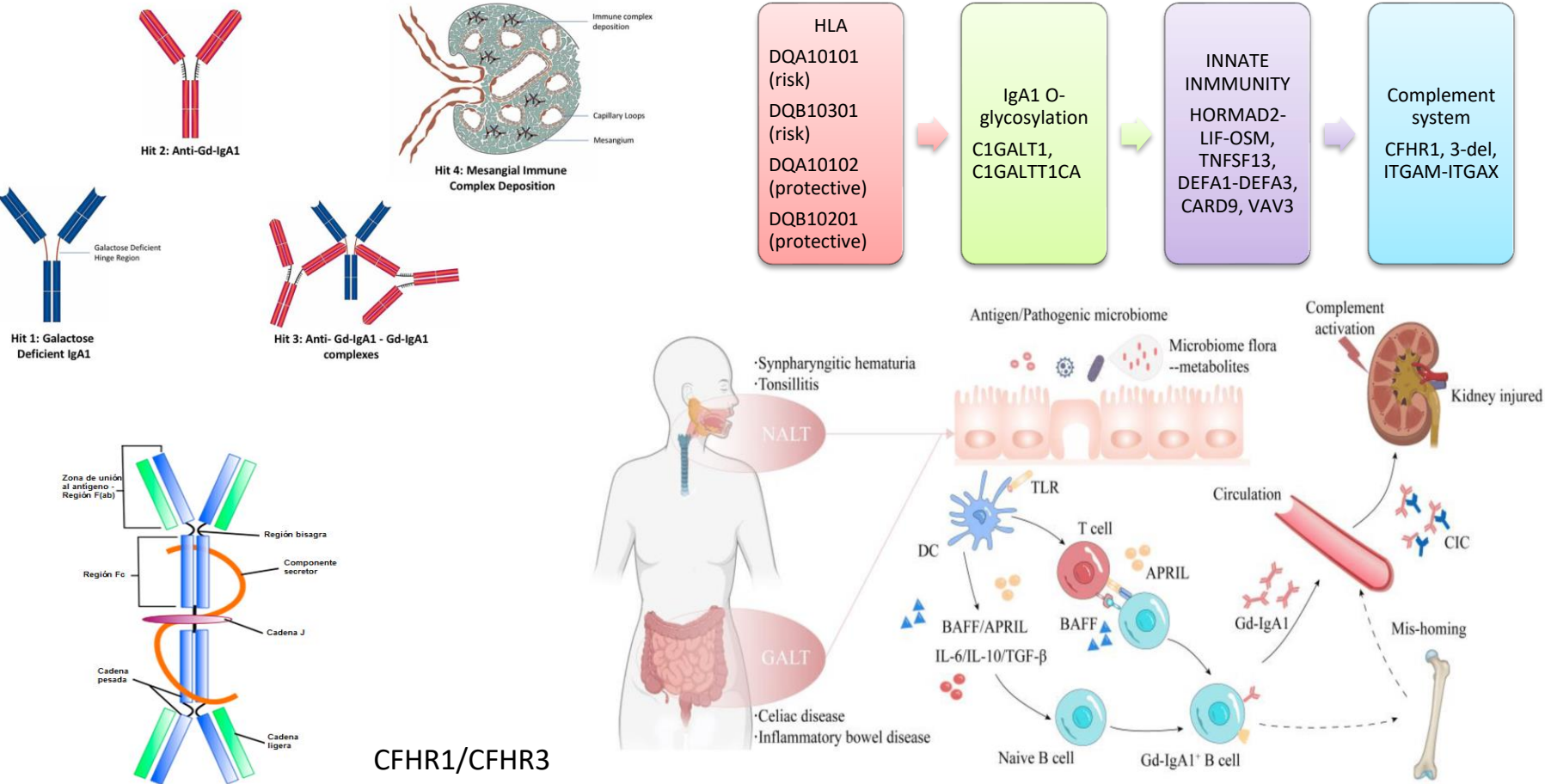
Histological variable	Definition	Score
Mesangial hypercellularity	More than four mesangial cells in any mesangial area of a glomerulus	• M0: <50% of glomeruli showing mesangial hypercellularity • M1: >50% of glomeruli showing mesangial hypercellularity
Endocapillary hypercellularity	Hypercellularity due to an increased number of cells within glomerular capillary lumina	• E0: no endocapillary hypercellularity • E1: any glomeruli showing endocapillary hypercellularity
Segmental glomerulosclerosis	Adhesion or sclerosis (obliteration of capillary lumina by matrix) in part but not the whole glomerular tuft	• S0: absent • S1: present in any glomeruli
Tubular atrophy/ interstitial fibrosis	Estimated percentage of cortical area showing tubular atrophy or interstitial fibrosis, whichever is greater	• T0: 0–25% of cortical area • T1: 26–50% of cortical area • T2: >50% of cortical area
Cellular or fibrocellular crescents	Percentage of glomeruli with cellular or fibrocellular crescents	• C0: absent • C1: 0–25% of glomeruli • C2: ≥25% of glomeruli

La IgAN se define como el depósito predominante de IgA en el glomérulo, determinado por tinción de inmunofluorescencia.

- El tipo más común de vasculitis en niños es la vasculitis por IgA (IgAV): púrpura de Henoch-Schönlein.
- La IgAVN es patológicamente indistinguible de la IgAN limitada al riñón.
- Los hallazgos patológicos varían desde proliferación mesangial leve hasta formación de semilunas.
- Pronóstico a largo plazo, aproximadamente el 10-20% de los niños chinos con IgAN o IgAVN finalmente progresan a insuficiencia renal durante la adultez temprana.
- La diversidad se debe a la heterogeneidad de las influencias patogénicas, genéticas o ambientales.



PAPEL DE LOS LINFOCITOS B EN LA PATOGENIA DE LA IGAN



TRATAMIENTO DE LA IGAN

- Reducir la presión arterial.
- Disminuir la proteinuria.
- Reducir los factores de riesgo del estilo de vida y disminuir otros daños renales no específicos.

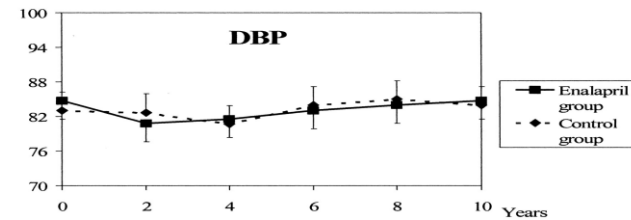
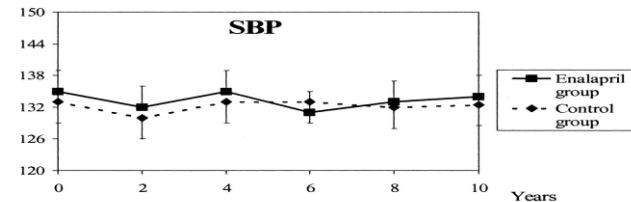
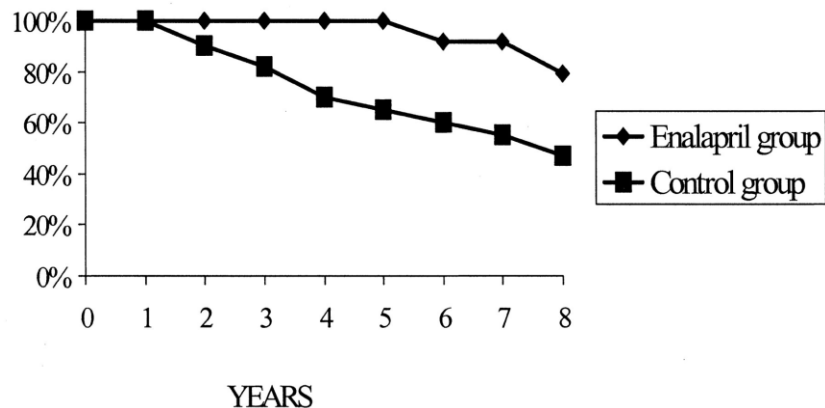
El enfoque principal de la intervención es el uso de IECA o ARAII, que reducen la presión intraglomerular al inhibir el RAAS, lo que reduce en cierta medida los niveles de proteinuria del paciente y retrasa la progresión de la insuficiencia renal.



Treatment of IgA Nephropathy with ACE Inhibitors: A Randomized and Controlled Trial

Table 1. Clinical characteristics of patients at baseline

	Enalapril-Treated Group (n = 23)	Control Group (n = 21)	P
Age (yr)	27.8 ± 12	29.9 ± 12.3	NS
Gender (M/F)	15/8 (65/34%)	12/9 (57/42%)	NS
SCr (mg/dl)	1 ± 0.2	0.9 ± 0.2	NS
CrCl (ml/min)	102 ± 25	99 ± 22	NS
Proteinuria (g/d)	2 ± 1.3	1.7 ± 0.8	NS
MBP (mmHg)	102 ± 11	98 ± 12	NS
Patients with BP >140/90	47%	43%	NS
Follow up (mo)	78 ± 37	74 ± 36	NS



n=	23	23	23	17	11	9
n=	21	20	20	14	11	7

El resultado primario fue la supervivencia renal estimada por un aumento del 50% en la CrS basal. Los resultados secundarios fueron la presencia de una CrS > 1,5 mg/dl en la última visita y la evolución de la proteinuria. Los hallazgos clínicos basales fueron similares al inicio entre el grupo tratado con enalapril y el grupo control, y no hubo diferencias en el control de la PA durante el seguimiento.

Tratamiento KDIGO

- Prevenir o reducir la formación de complejos inmunes IgA y la lesión glomerular mediada por complejos inmunes.
- En paralelo

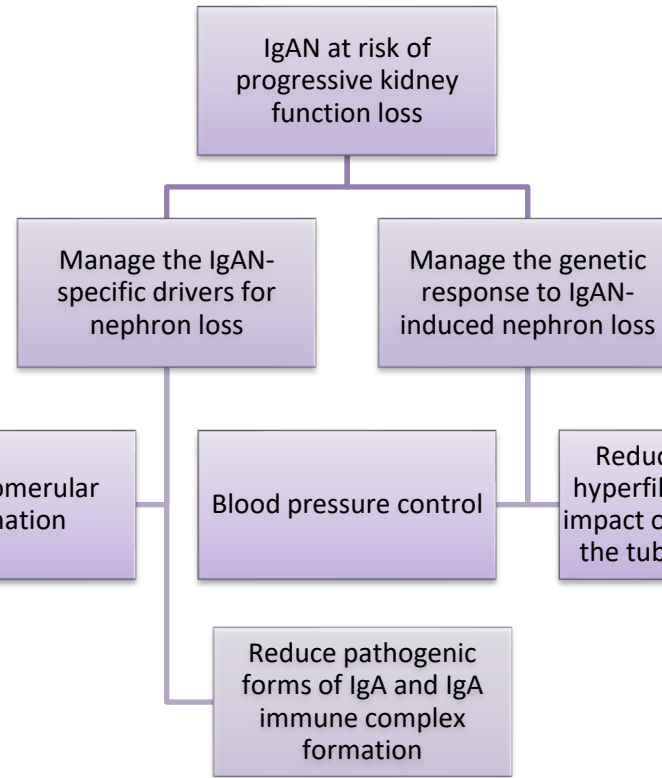
Tratamiento de las consecuencias de la pérdida de nefronas inducida por IgAN

Asesoramiento sobre el estilo de vida

Control de la presión arterial

Medidas para reducir la hiperfiltración glomerular y el impacto de la proteinuria en el tubulointersticio, utilizando, de forma individual o en combinación, BRAS o el antagonismo dual del receptor de endotelina-angiotensina (DEARA) y la inhibición del cotransportador sodio-glucosa-2 (SGLT2i)

KDIGO



Treatment goals

Interventions with efficacy reported in clinical trials across populations

NEFECON

SYSTEMIC GLUCOCORTICOIDS

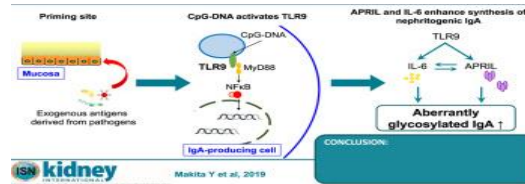
Geographic practice variation

MMF

Hydroxychloroquine

Tonsilectomy

RECEPTORES DE TIPO TOLL



Lifestyle modification

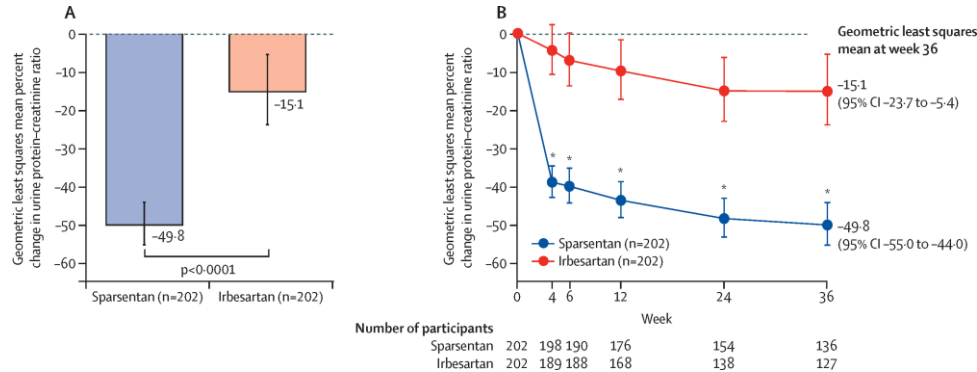
RAS

SGLT2I

Sparsentan



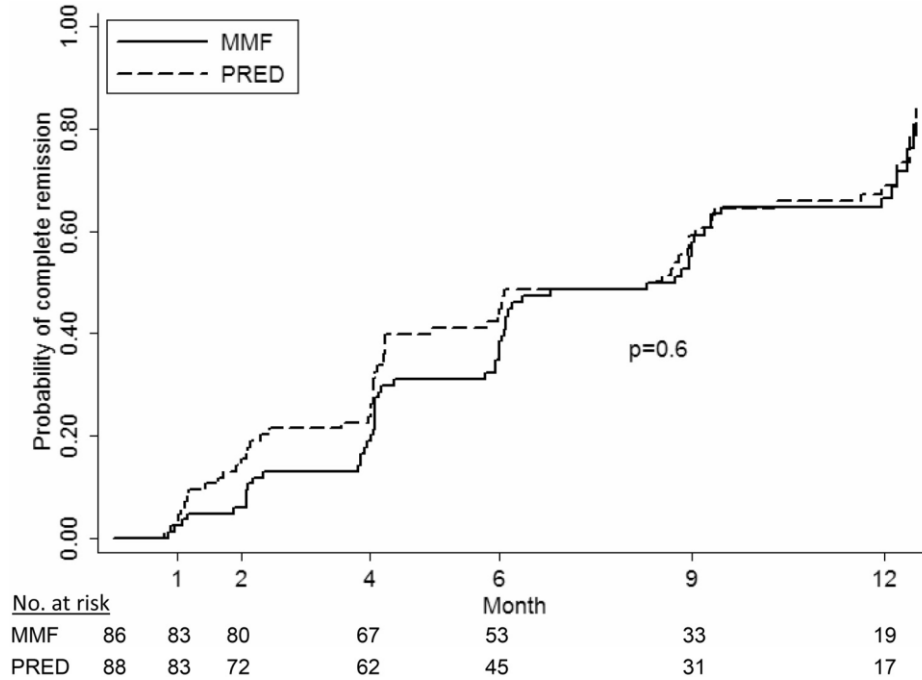
Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial.



Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial.

- Between Dec 20, 2018, and May 26, 2021: 404 participants were randomly assigned to sparsentan (n=202) or irbesartan (n=202) and received treatment.
- At week 36, the geometric least squares mean percent change from baseline in urine protein-creatinine ratio was statistically significantly greater in the sparsentan group (-49.8%) than the irbesartan group (-15.1%).
- TEAEs with sparsentan were similar to irbesartan².

Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial



- 176 patients with IgAN with active proliferative lesions (cellular and fibrocellular crescents, endocapillary hypercellularity, or necrosis), proteinuria with protein excretion $\geq 1.0\text{g}/24\text{h}$, and estimated glomerular filtration rate $> 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$.

- MMF group: MMF, $1.5\text{g}/\text{d}$, for 6 months and prednisone, 0.4 to $0.6\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$, for 2 months and then tapered by 20% per month for the next 4 months.
- Prednisone group: prednisone, 0.8 to $1.0\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$, for 2 months and then tapered by 20% per month for the next 4 months. All patients were followed up for another 6 months.

Chinas: corticosteroides + inmunosupresores:
proteinuria nefrótica, proliferación mesangial
moderada a grave o formación de semilunas.

Esteroides: 1,5 a 2 mg/kg/día durante 4 semanas,
seguida de una reducción gradual de la dosis diaria
alternativa durante 1 a 2 años.

Se sugiere el uso de pulsos de metilprednisolona en
casos de semilunas con más del 25 % de glomérulos.

Japón respaldó el tratamiento combinado de prednisolona y
azatioprina en la IgAN infantil con proliferación mesangial difusa.

1ra opción. Ciclofosfamida (IV u oral):

Niños con proteinuria diaria superior a 50 mg/kg
proliferación mesangial moderada a grave
formación de semilunas con más del 25 % de glomérulos...

También se mencionó la azatioprina o mizoribina combinadas
con heparina, warfarina y dipiridamol para la IgAN pediátrica
con proteinuria nefrótica.

Hay escasa evidencia para lefunomida o micofenolato.



**La mitad de los pacientes con proteinuria masiva no recibieron ningún IECA o ARA II.
Se administraron esteroides en el 13,8% y el 17,6% de los casos con hematuria aislada durante los períodos de 2008-2011 y 1995-2004, respectivamente.**

La terapia en pulsos con metilprednisolona puede usarse en casos con proliferación mesangial difusa o semilunas en más del 50 % de los glomérulos.

Además, también se describen en las guías chinas regímenes de esteroides más ciclosporina, micofenolato, azatioprina, mizoribina o lefunomida.

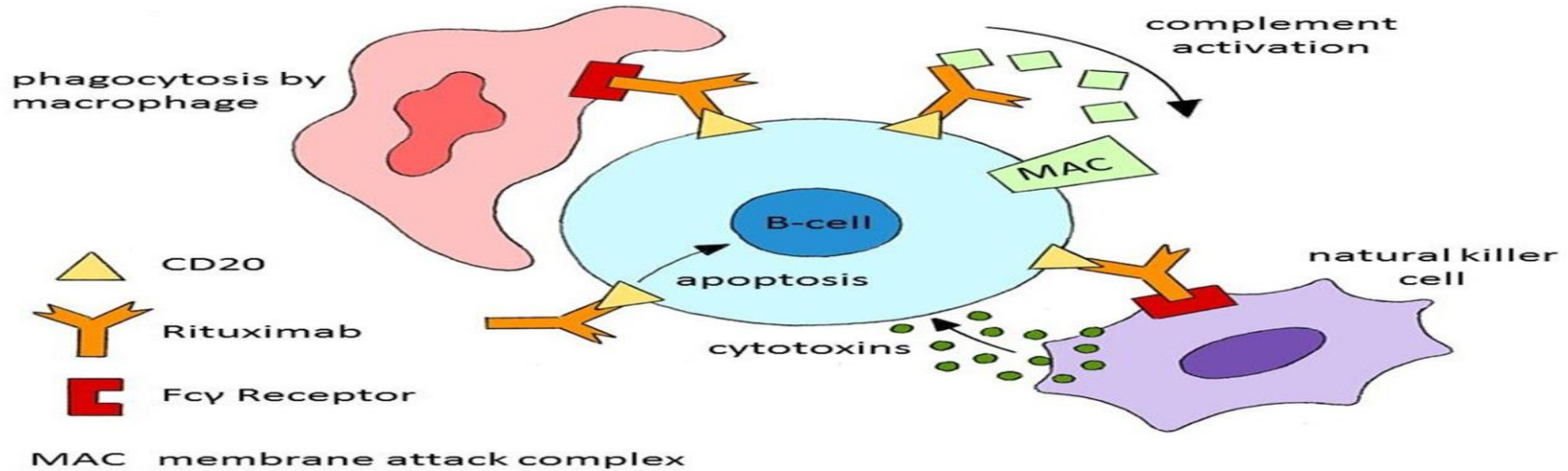
En los casos de progresión rápida, casos con semilunas en más del 75 % de los glomérulos o lesiones similares a las membranoproliferativas, se recomienda la terapia en pulsos de metilprednisolona, seguida de una combinación de esteroides orales combinados con ciclofosfamida, heparina y mola de dipirida.



Table 1 | **MEST-C criteria in the updated Oxford Classification of IgA Nephropathy³**

Histological variable	Definition	Score
Mesangial hypercellularity	More than four mesangial cells in any mesangial area of a glomerulus	• M0: <50% of glomeruli showing mesangial hypercellularity • M1: >50% of glomeruli showing mesangial hypercellularity
Endocapillary hypercellularity	Hypercellularity due to an increased number of cells within glomerular capillary lumina	• E0: no endocapillary hypercellularity • E1: any glomeruli showing endocapillary hypercellularity
Segmental glomerulosclerosis	Adhesion or sclerosis (obliteration of capillary lumina by matrix) in part but not the whole glomerular tuft	• S0: absent • S1: present in any glomeruli
Tubular atrophy/ interstitial fibrosis	Estimated percentage of cortical area showing tubular atrophy or interstitial fibrosis, whichever is greater	• T0: 0–25% of cortical area • T1: 26–50% of cortical area • T2: >50% of cortical area
Cellular or fibrocellular crescents	Percentage of glomeruli with cellular or fibrocellular crescents	• C0: absent • C1: 0–25% of glomeruli • C2: ≥25% of glomeruli

RTX en IGAN Y IGAVN



Effect of Single-Dose Rituximab on Primary Glomerular Diseases

En un ensayo de un solo grupo, 24 pacientes con glomerulonefritis primaria (cinco de los cuales tenían IgAN) fueron tratados con una dosis única de rituximab a 375 mg/m². En pacientes con IgAN, la proteinuria no se alteró significativamente después de 6 meses de tratamiento con rituximab ($1,0 \pm 0,8$ g/día al inicio frente a $0,9 \pm 0,8$ g/día a los 6 meses).

THE EFICACY OF RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF IGA VASCULITIS NEPHRITIS (STUDY)

Se incluyeron 28 estudios y 41 pacientes con IgAVN.

La edad media fue de 28 años (14 a 49 años).

Se realizó una biopsia renal en el 80,5% (33/41).

- Se encontraron semilunas glomerulares en el 36,6% (15/41).
- 83,3% (10/12) de los pacientes con proliferación de células mesangiales (M1).
- 58,3% (7/12) de los pacientes con hiperplasia capilar (E1).
- 50,0% (6/12) con GEFS/adherencias (S1).
- 16,7% (2/12) se produjo entre un 26% y un 50% de atrofia tubular/fibrosis intersticial (T1).
- 9,8% (4/41) de los pacientes con IgAVN sufrieron vasculitis por ANCA.
- 2 casos fueron diagnosticados con IgAVNy ANCA simultáneamente.



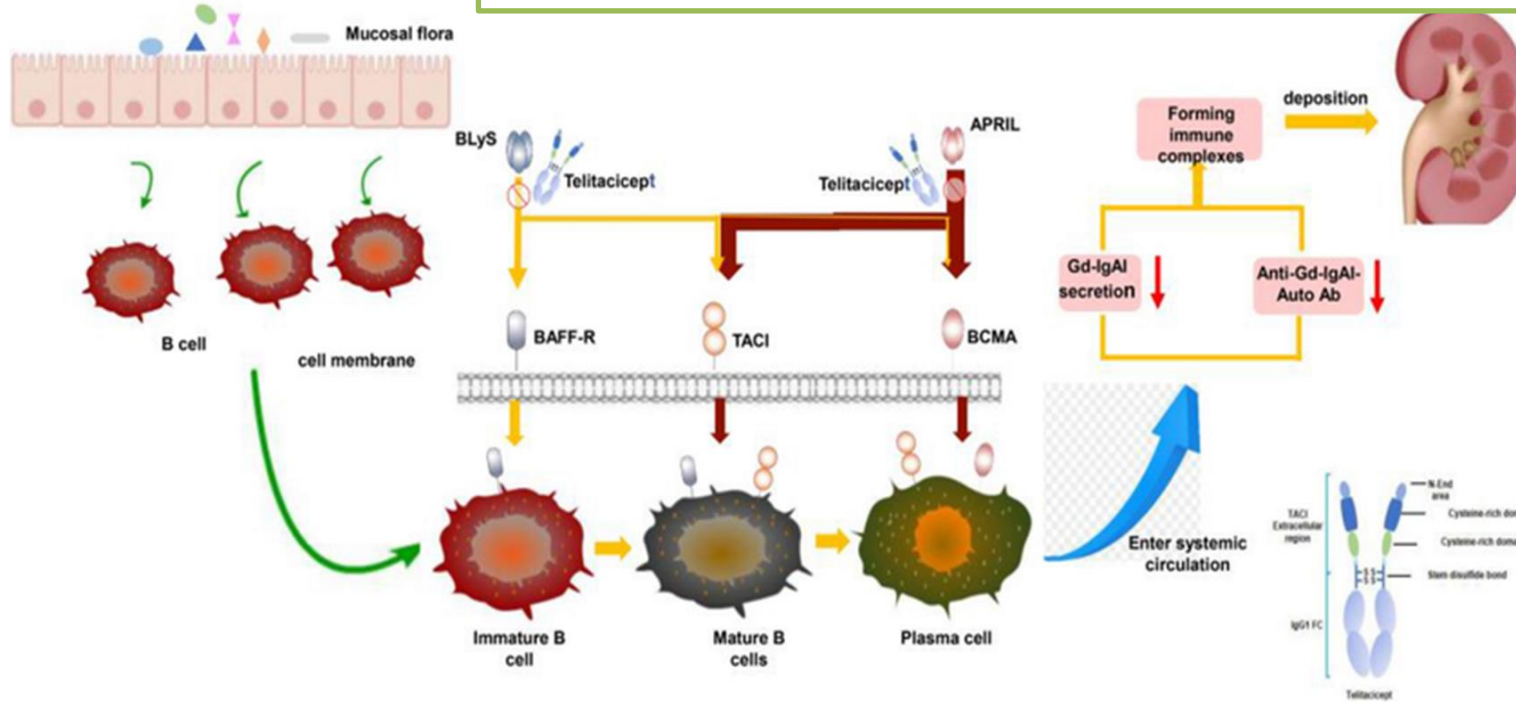
Previo a la administración de RTX, el 97,5% (39/41) de los pacientes había recibido GS. Se habían administrado inmunosupresores adicionales (ciclofosfamida, azatioprina y micofenolato) al 60,0% (24/41) de los pacientes. Otros: plasmaféresis, reemplazo renal y trasplante renal en el 17,5% (7/41) de los pacientes. El motivo del uso de RTX fue la existencia de una enfermedad recurrente o refractaria a pesar del uso de los tratamientos previos en el 80,5% (33/41) de los pacientes.

Tras el tratamiento con RTX, la tasa de remisión fue del 92,7 % (38/41) y la tasa de remisión completa fue del 46,3 % (19/41). Entre los pacientes con recaídas, el 22,0 % (9/41) recibió un nuevo tratamiento con RTX y el 4,9 % (2/41) recibió dosis fijas predeterminadas de RTX para el mantenimiento de la remisión, con buena respuesta en todos ellos. **Curiosamente, el 76,9 % (10/13) de los pacientes pediátricos alcanzó la remisión completa en comparación con el 32,1 % (9/28) de los pacientes adultos (P = 0,017).**



TELITACICEPT

Proteína de fusión soluble completamente humana. Contiene el fragmento cristalino (Fc) de la inmunoglobulina G1 (IgG1) combinado con la porción soluble específica extracelular del activador transmembrana e interactor CAML (TACI).



EFICACIA CLÍNICA

Ensayo clínico de fase II después de 24 semanas de administración continua a 240 mg/semana, los niveles promedio de proteinuria de 24h disminuyeron un 49 % con respecto a la proteinuria de 24 horas inicial.

- La TFGe aumentó significativamente en relación con la del grupo placebo.
- Niveles séricos de IgA, IgG e IgM de los pacientes disminuyeron drásticamente.

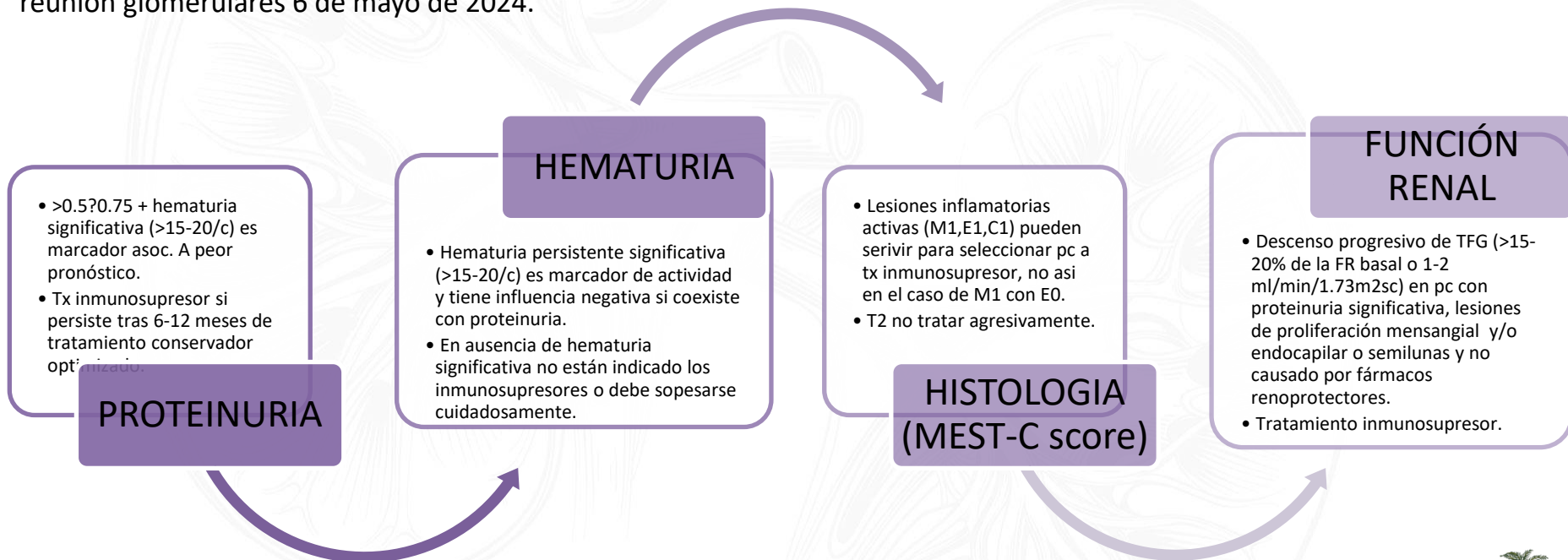
En los últimos años, se ha descubierto que la relación IgA/C4 sérica, el nivel de receptores de IL-2 solubles en suero , el contenido de colágeno tipo IV en la orina, el nivel de proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP 1) y los niveles urinarios de IL-6 son relevantes para la progresión de la IgAN y pueden servir como posibles nuevos indicadores en el seguimiento clínico de la IgAN.

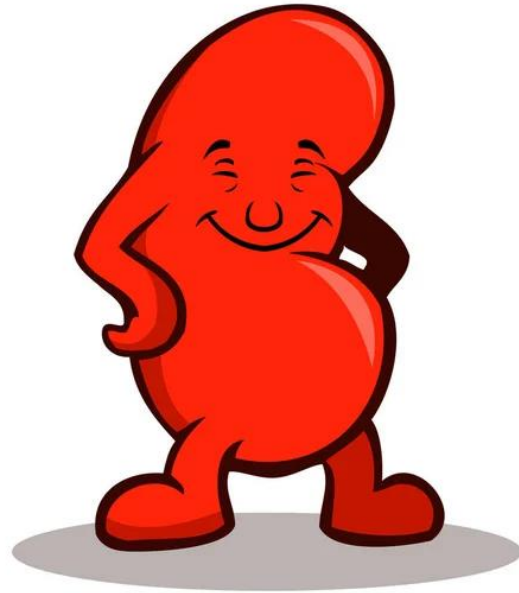


AGENT	Target	Format	Mechanism of action	Stage in IgAN to date	References
Rituximab	CD20	Monoclonal antibody	Depletes CD20 B cells	Phase 4	NCT00498368
Belimumab	BAFF	Monoclonal antibody	Inhibits activation of B cells	None	44
Narsoplimab	El OMS721 se está desarrollando para el tratamiento de enfermedades que se cree que están mediadas por la vía de la lectina del complemento, incluida la IgAN. Se está llevando a cabo una investigación en fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en la que 450 pacientes se han dividido aleatoriamente en 2 grupos, tratados con OMS721 a 185 mg/ml y controlados con glucosa al 5 % (D5W) o solución salina normal en el grupo placebo. Las observaciones incluyen cambios desde el valor inicial en la excreción de proteínas en orina de 24 horas (UPE) en g/día a las 36 semanas desde el inicio del tratamiento.				
Telitacicept					
Atacicep					
Sparsentan	ETAR and AT1R	Non-immunosuppressive, single-molecule	Vasodilator effects	Phase 3	NCT03762850

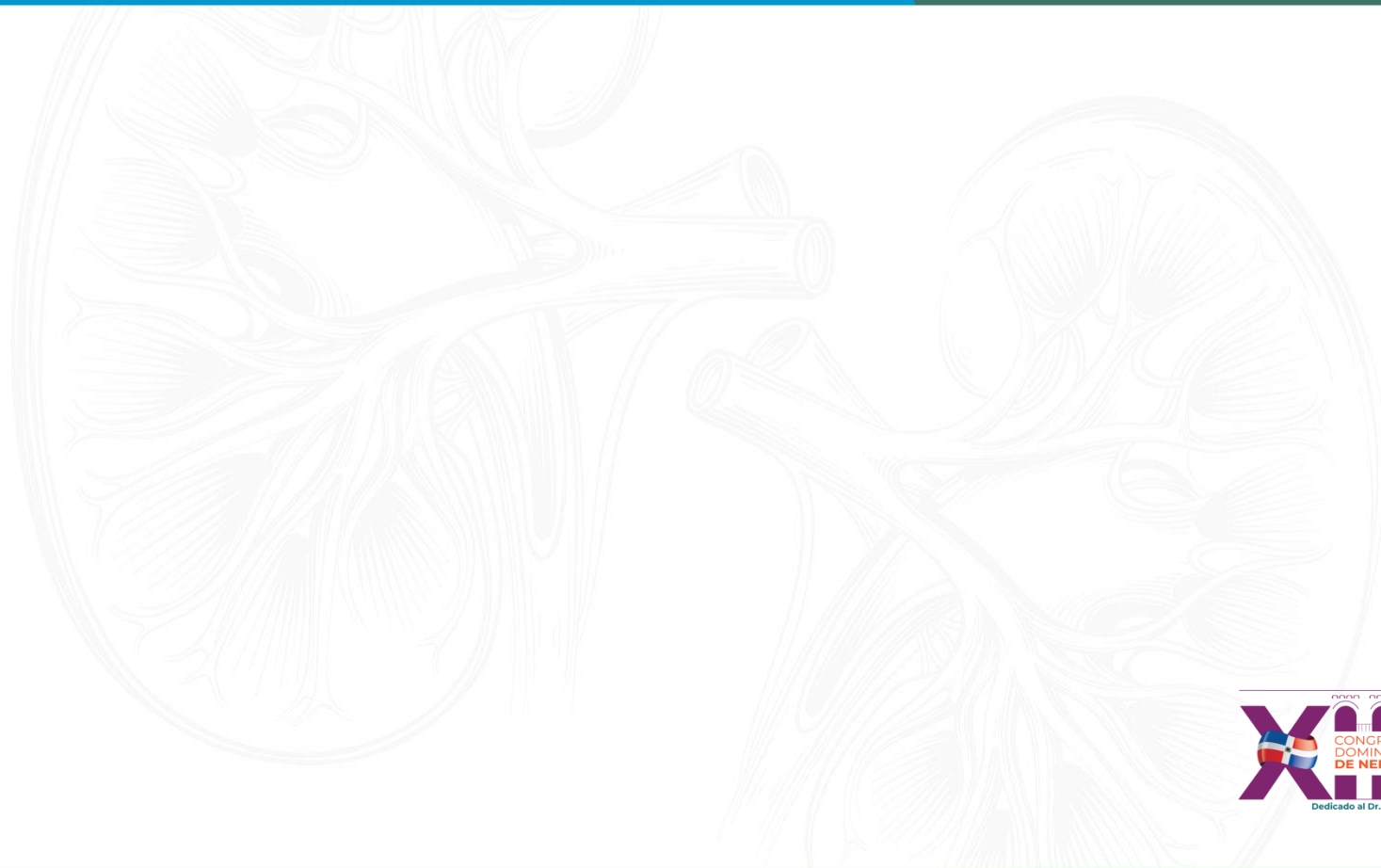


Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la nefropatía por IGA y C3. Sociedad valenciana de nefrología. Dr. Eduardo Gutiérrez. Hospital universitario 12 de octubre, Madrid. XIII reunión glomerulares 6 de mayo de 2024.





MUCHAS GRACIAS









DR. MELVIN BONILLA



- Catedrático de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico, donde obtuvo su título de médico en 1986.
- Pasado director del Departamento de Pediatría de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico.
- Presidente de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica, miembro del Consejo Ejecutivo de la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica, coordinador de Pediatría para la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión y Secretario-tesorero de la Sociedad Puertorriqueña de Nefrología e Hipertensión..





RITUXIMAB in Children with Primary Nephrotic Syndrome

Melvin Bonilla Félix, MD, FAAP, FISN

Professor

Department of Pediatrics

University of Puerto Rico-Medical Sciences Campus

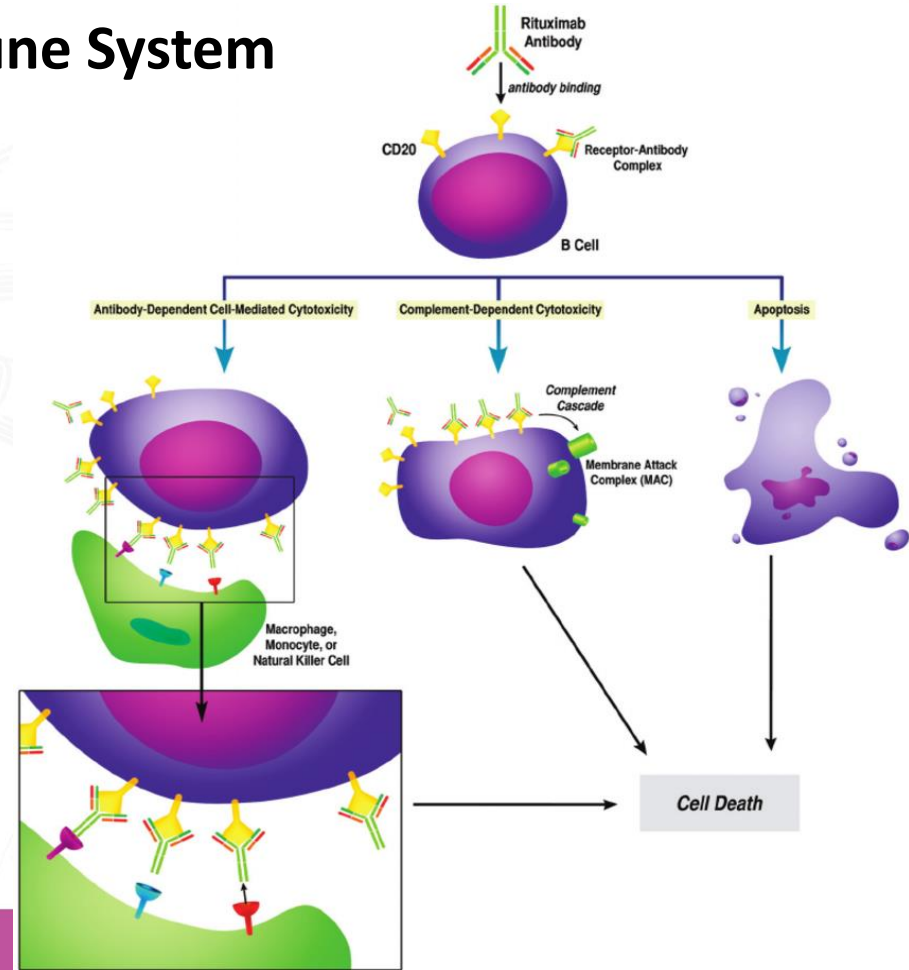


PATIENT A

- 2 y/o Nephrotic Syndrome
 - Late responder – 8 weeks
 - Steroid dependent - Received
 - Chlorambucil
 - Mycophenolate
 - Cyclosporine
 - Tacrolimus
 - Continued requiring rescue therapy with steroids
- Mycophenolate + Tacrolimus
 - Remission x 3 years – off Prednisone
 - Fever, oral vesicles – Herpes?
 - All medications discontinued
 - Relapsed, No response to a combination of Prednisone + Tacrolimus + Mycophenolate
- Rituximab
 - Denied by Insurance – paid by family
 - Remission after 2 weekly doses

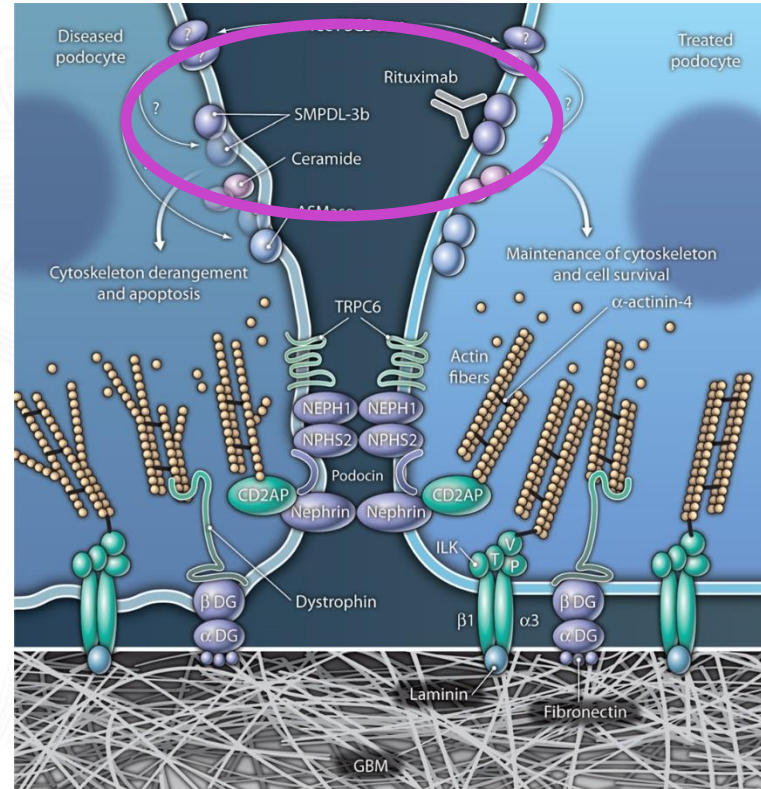
Mechanism of Action on Immune System

- Genetically engineered, chimeric, murine/ human monoclonal IgG1 antibody
- Targets the CD20 antigen on the surface of normal and malignant preB and mature B cells → depletes B Cells



Non-Immune Effects of Rituximab

- Antiproteinuric effects might be independent of B-cells
- Modulates and protects podocytes (stabilizes Actin cytoskeleton)
- Directly binds to SMPDL-3b (sphingomyelin phosphodiesterase acid-like 3b) protein
 - Prevents its downregulation
 - Regulates of acid sphingomyelinase, essential for the lipid-raft compartmentalization of the podocyte plasma membrane and for the organization and signaling of podocytes in general



Rituximab in SSNS

1. Multicenter (9 centers),
double-blind, randomized,

Relapse Rate

Rituximab: 1.54 relapses per person/year

Placebo: 4.17 relapses per person/year

HR 0.37, 95% CI 0.23–0.59; $p < 0.0001$

4. Rituximab (375 mg/m² (Max:
500 mg) after inducing
remission with steroids

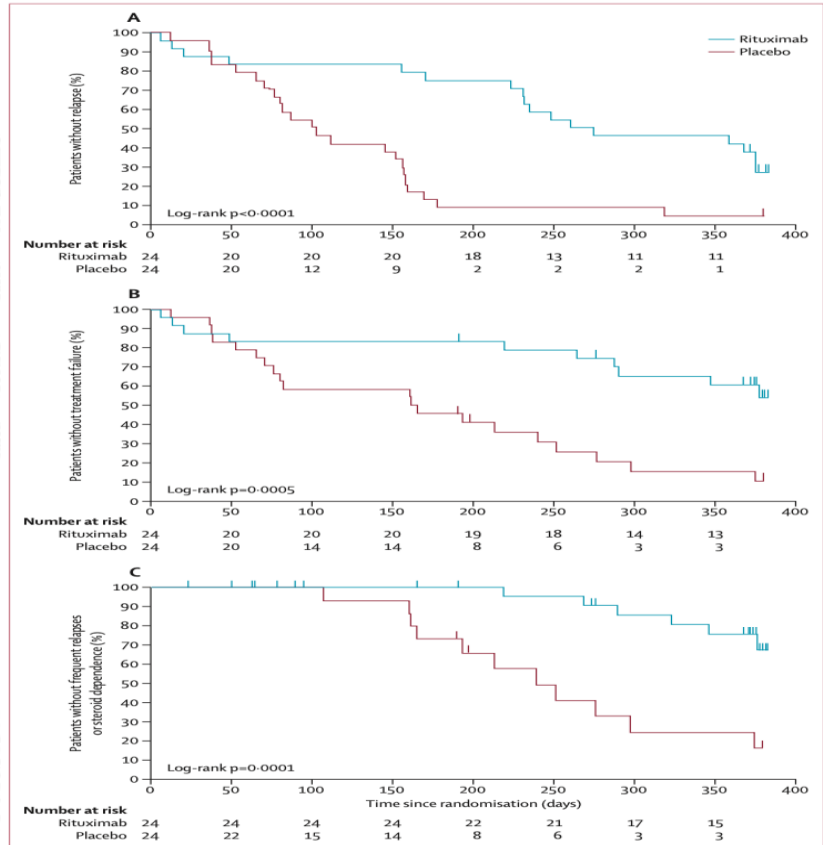


Figure 3: Kaplan-Meier curves for primary and secondary outcomes
(A) Patients without relapse. (B) Patients without treatment failure. (C) Patients without frequent relapses or steroid dependence. Vertical lines indicate censoring.

B-Cell Depletion

- No difference in infections that required Tx
- Median period of B-cell depletion (<5 cells per μL): 148 days (95% CI 131–170)
- No relapses during B-cell depletion

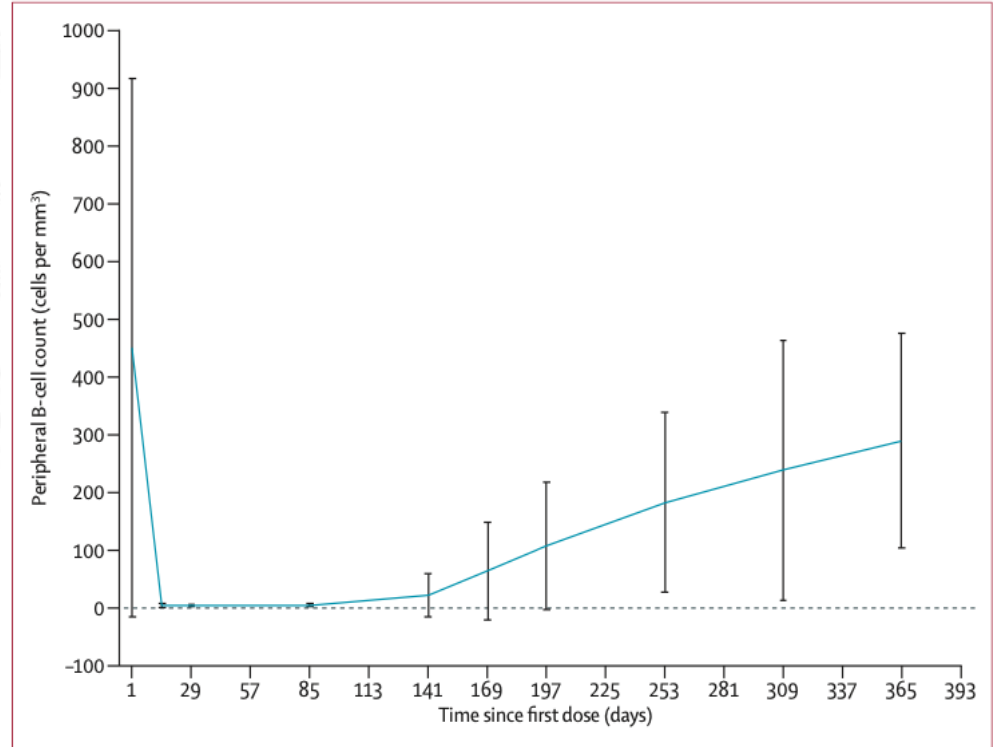


Figure 4: Mean peripheral B-cell counts in the rituximab group
Error bars show SD.

Rituximab in SDNS

- Open-label, noninferiority, RCT
- 4 Centers in Italy
- 30 Children 1 – 16 y/o
- Prednisone x 1 month vs Prednisone + Rituximab 375 mg/m² x 1 dose
- Prednisone DC after 1 month

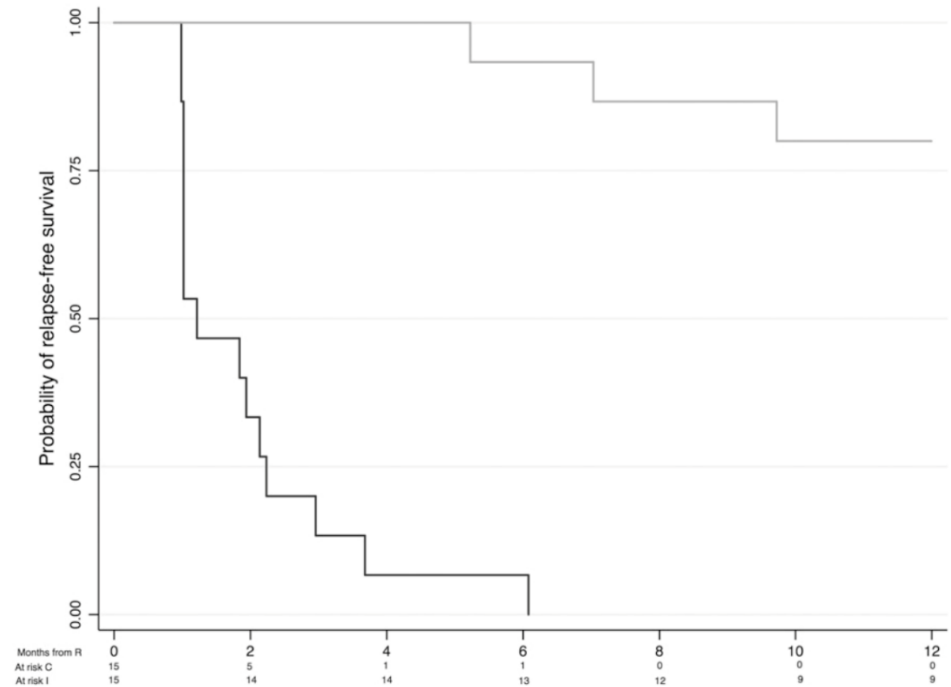
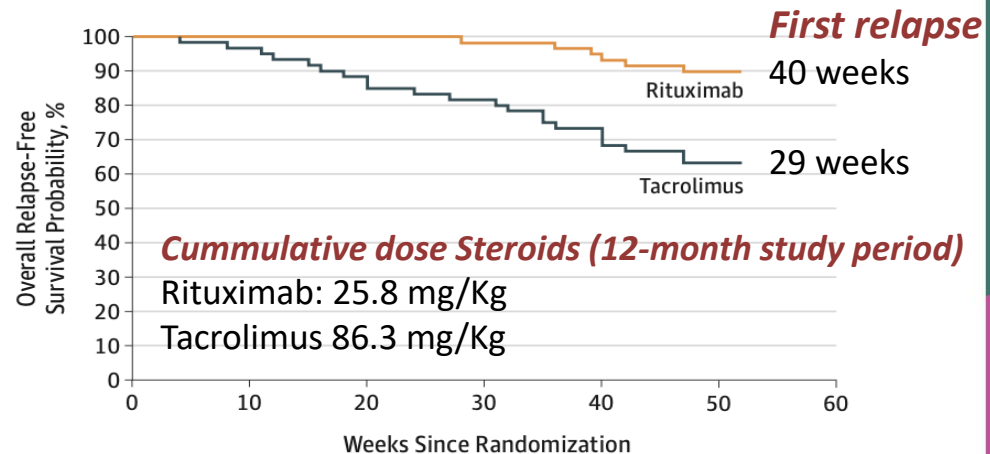


Figure 5. One-year relapse-free survival by treatment group in the prednisone (control; dark gray) and rituximab (intervention; light gray) groups. The risk of relapse was reduced by 98% in children treated with rituximab (hazard ratio, 0.02; 95% CI, 0.01 to 0.15). C, comparator group; I, intervention group; R, randomization.

Steroid-Dependent: Rituximab vs Tacrolimus

- Parallel-arm, open-label, randomized trial
- 2015 - 2016, with 1-year follow-up
- Single-center, tertiary care unit (Kolkata, India)
- 120 children
 - 3 - 16 y/o
- SDNS not previously treated with steroid-sparing agents
- Randomized Tacrolimus (along with tapering alternate-day prednisolone) for 12 months vs single course of rituximab (2 infusions of 375 mg/m²)

Figure 2. Probability of Relapse-Free Survival According to Treatment Group



12-month absolute change in height Z-score

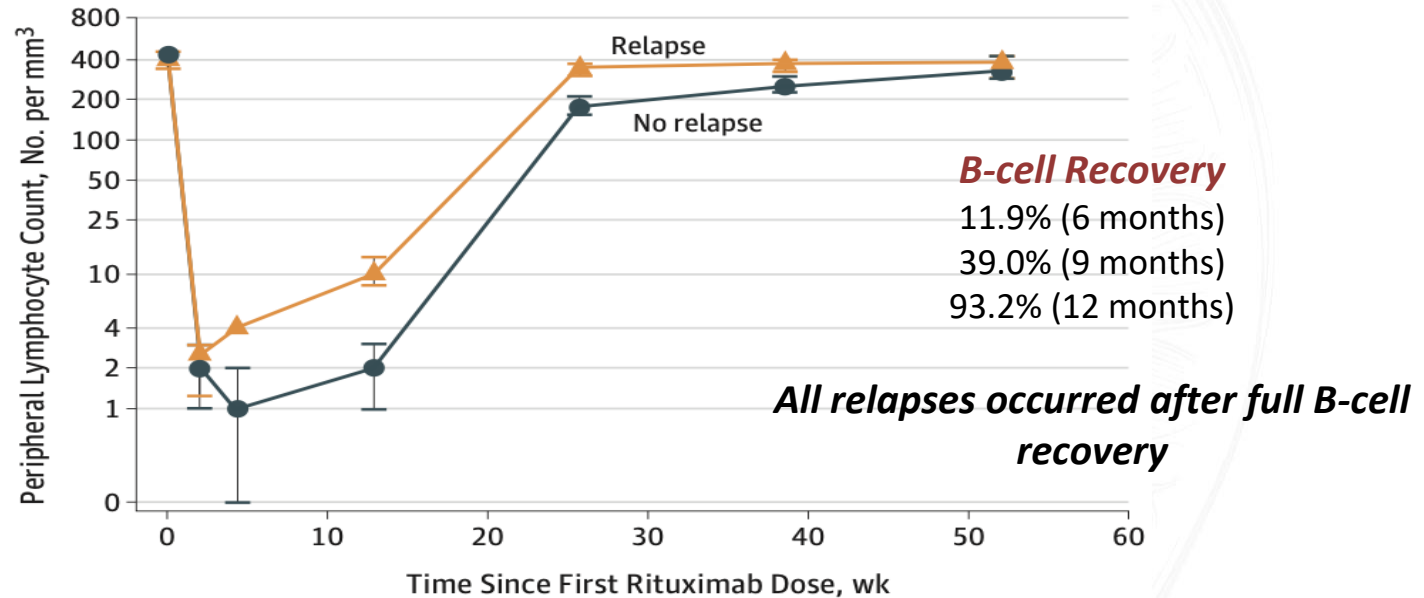
Rituximab: 0.42

vs

Tacrolimus: 0.07 (95% CI: 0.03—0.39)

Steroid-Dependent: Rituximab vs Tacrolimus

Figure 3. Course of Circulating B-Cell Counts in the Rituximab Group



Rituximab in SRNS

- Studies before April 2017
- Clinical trials and observational studies
 - 7 case series: 1 open-label trial
- 226 patients total
- Remission: 46.4%

Table III. Initial response to rituximab

Authors	Year	Remission	No response
Magnasco et al ²⁴	2012	3 (18.7)	13 (81.3)
Gulati et al ¹⁷	2010	16 (48.5)	17 (51.5)
Ito et al ¹⁸	2013	12 (63.1)	7 (36.9)
Kamei et al ¹⁹	2014	8 (80)	2 (20)
Sinha* et al ²⁰	2015	NA	NA
Sinha† et al ²⁰	2015	17 (29.3)	41 (70.7)
Basu et al ²¹	2015	16 (66.6)	8 (33.4)
Suyama et al ²²	2016	5 (100)	0 (0)
Prytula et al ²³	2010	12 (44.5)	15 (55.5)
Total		89 (46.4)	103 (53.6)

NA, not available.

Values represent number of patients (percentage).

*Children with CNI-dependent nephrotic syndrome.

†Children with CNI-resistant nephrotic syndrome.

Rituximab in SRNS

- 45 patients SRNS
- Retrospective, Multicenter (4)
- No Complete remission with CSA and MP
- Rituximab 375 mg/m² + MP x 3 + Tacro/MMF/Mizo
- 1-4 doses
 - CR: 64%
 - PR: 24%
 - NR: 7%

ORIGINAL ARTICLE



Efficacy of rituximab and risk factors for poor prognosis in patients with childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study

Shunsuke Yokota^{1,2} · Koichi Kamei¹ · Shuichiro Fujinaga² · Riku Hamada³ · Aya Inaba⁴ · Kentaro Nishi¹ · Mai Sato¹ · Masao Ogura¹ · Koji Sakuraya² · Shuichi Ito^{1,5}

Table 3 Risk factors for non-CR in univariate and multivariate analysis	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Odds ratio	95% CI	p value	Odds ratio	95% CI	p value
FSGS	13.8	2.5–76.4	0.003	10.0	1.0–109.0	0.0498
Initial non-responder	9.4	1.1–81.0	0.04	5.3	0.3–95.0	0.26
Interval between SRNS diagnosis and rituximab administration (years)	3.0	1.2–7.4	<0.001	3.6	1.2–11.0	0.02
< 6 months SR: 90.3% vs 21.4% > 6 months SR						

CI, confidence interval; CR, complete remission; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; SRNS, steroid-resistant nephrotic syndrome

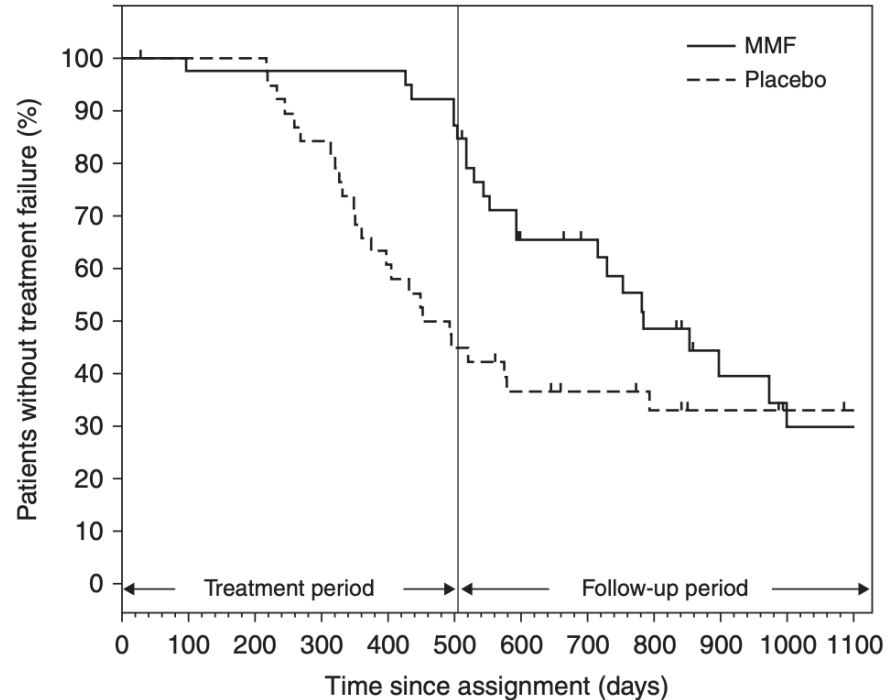
- Retrospective International –Multicenter (16 centers)
- 346 children FRSDNS
- Median F/U: 5.9 years
- Relapse Free Period longer with repeated courses
- Hypogamma: 50.9%
- Side effects didnot increase with repeated doses

Long-Term Efficacy and Safety of Repeated Rituximab to Maintain Remission in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome: An International Study

Eugene Yu-hin Chan ^{1,2,3} Ellen L.M. Yu ⁴ Andrea Angeletti ^{5,6} Zainab Arslan,³ Biswanath Basu,⁷ Olivia Boyer,⁸ Chang-Yien Chan ^{9,10} Manuela Colucci,¹¹ Guillaume Dorval ⁸ Claire Dossier,¹² Stefania Drovandi,⁵ Gian Marco Ghiggeri ⁵ Debbie S. Gipson ¹³ Riku Hamada ¹⁴ Julien Hogan,¹⁵ Kenji Ishikura,^{16,17} Koichi Kamei,¹⁸ Markus J. Kemper,¹⁹ Alison Lap-tak Ma,^{1,2} Rulan S. Parekh,²⁰ Seetha Radhakrishnan,²⁰ Priya Saini,²⁰ Qian Shen,²¹ Rajiv Sinha,²² Chantida Subun,³ Sharon Teo,¹⁰ Marina Vivarelli,²³ Hazel Webb,³ Hong Xu,²¹ Hui Kim Yap,^{9,10} and Kjell Tullus³

MMF after Rituximab

- Complicated FRNS/SDNS
- Multicenter (27 centers, Japan)
- Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial
- Rituximab 375 mg/m²/dose (Max: 500 mg) weekly x 4 doses
- Followed by MMF or placebo x 17 months
- 86 subjects



Number at risk

MMF	39	38	38	38	38	34	22	19	14	8	6	6
Placebo	39	38	38	32	23	17	13	11	9	7	5	4

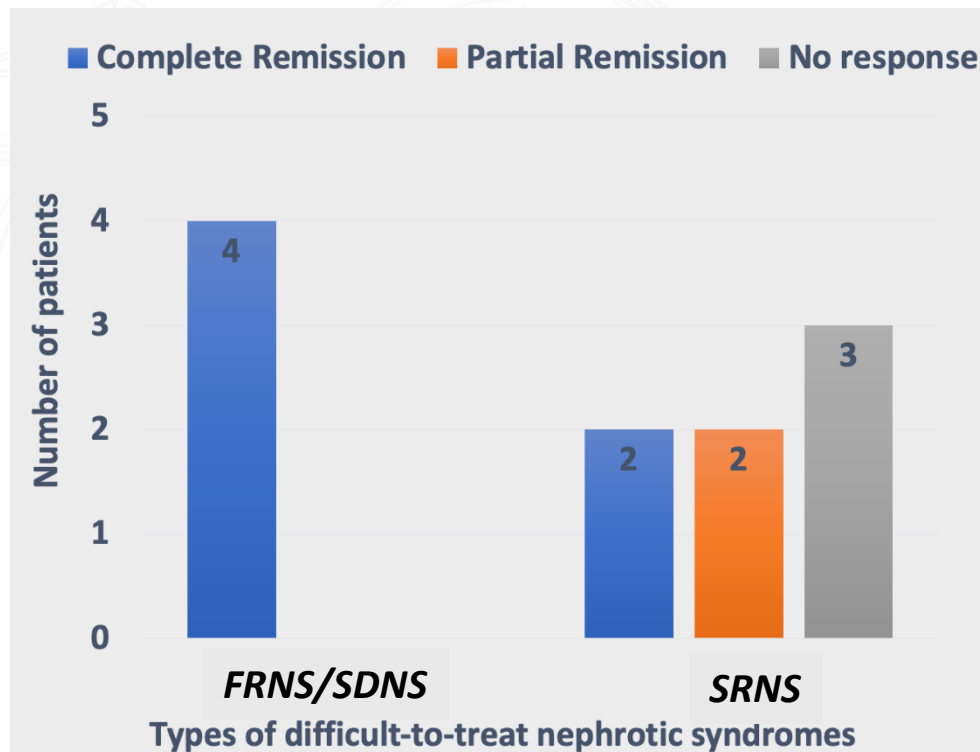
Puerto Rico Experience 2019

- **SDNS**

- 4/4 (100%) achieved complete-remission for at least 12 months after initial course of rituximab.
- 3/4 (75%) maintained remission for > 24 months

- **SRNS**

- 2 complete-remission
- 1 in remission 53 months after first dose
- 1 has received rituximab every 5-8 months for a total of 63 months as sole treatment



IPNA Guidelines

Steroid-Sensitive
Nephrotic Syndrome



- We recommend using RTX as a steroid-sparing agent in children with FRNS or SDNS who are not controlled on therapy after a course of treatment with at least one other steroid-sparing agent at adequate dose, especially in case of non-adherence.
- When using RTX we suggest a dosage of 375 mg/m² for each infusion, ranging from 1-4 infusions (Max dose: 1000 mg) ***preferably*** when the patient is in remission

IPNA Guidelines

Steroid-Resistant
Nephrotic Syndrome



- Patients with SRNS who fail to achieve at least partial remission with CNIs should be approached for participation in a clinical trial evaluating novel potential therapies for SRNS
- If a clinical trial is not available, the use of ***Rituximab*** may be considered
- Administer 2 Rituximab infusions 375 mg/m² each to reduce the CD19 cell count below 5 per microliter or < 1% (usually 1–2 infusions within 2 weeks)

KDIGO 2024

Steroid-Sparing Agents

- Patients should ideally be in remission with steroids prior to the initiation of steroid-sparing agents such as oral cyclophosphamide, levamisole, MMF, rituximab, or calcineurin inhibitors
- Coadministration of steroids is recommended for ≥ 2 weeks following initiation of steroid-sparing treatment
- Oral cyclophosphamide and levamisole may be preferable steroid-sparing therapies in FRNS
- MMF, rituximab, CNIs, and to a lesser extent, oral cyclophosphamide may be preferable steroid-sparing therapies in children with SDNS

KDIGO 2024

Rituximab for FRNS and SDNS

- For SSNS with relapses despite prednisone and other steroid-sparing agents or serious adverse effects
- 1 – 4 doses, 375 mg/m² each (no data to define specific # of doses)
- If available, monitor CD20
- MMF after Rituximab may decrease Tx failure
- Hepatitis B and tuberculosis screening prior to treatment
- Monitor IgG before and after dose
- CNI should be continued x at least 12 months

KDIGO 2024

Rituximab for SRNS

- 2 infusions, 375 mg/m² each (day 1 and 8) may be preferable in the presence of nephrotic-range proteinuria to achieve complete B cell depletion
- Hepatitis B panel must be checked prior to rituximab administration
- Monitoring IgG levels both before and after rituximab therapy

Early Rituximab Add-on Therapy

- Rituximab: Single dose 375 mg/m² (Max: 500 mg) within 1 wk of complete remission
- Steroids: 6 weeks daily - 6 weeks qod
- 44 patients 1-18 y/o
- Comparison: historical controls

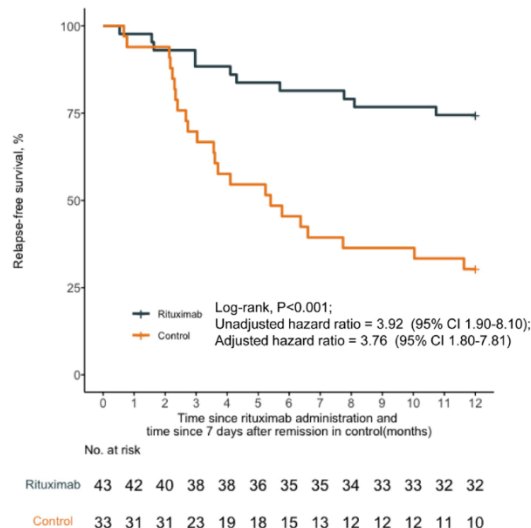


Figure 3. Probability of relapse-free survival according to treatment group. The 12-month relapse-free survival rate was significantly higher with rituximab compared with historical controls. CI, confidence interval.

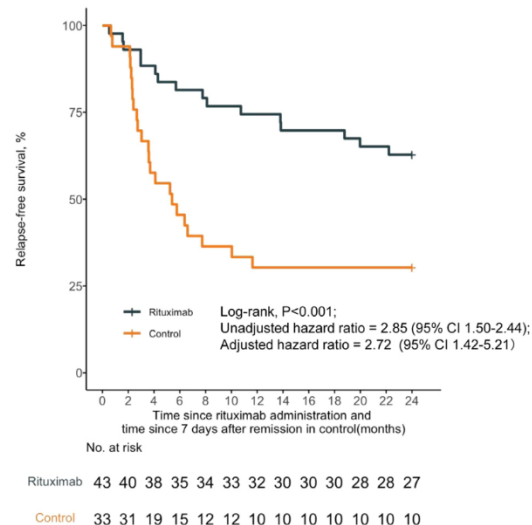


Figure 4. Probability of the 24-month relapse-free survival according to treatment group. The 24-month relapse-free survival rate was significantly higher with rituximab compared with historical controls. CI, confidence interval.

Rituximab Initially **With/Without** Steroids

Adult Patients

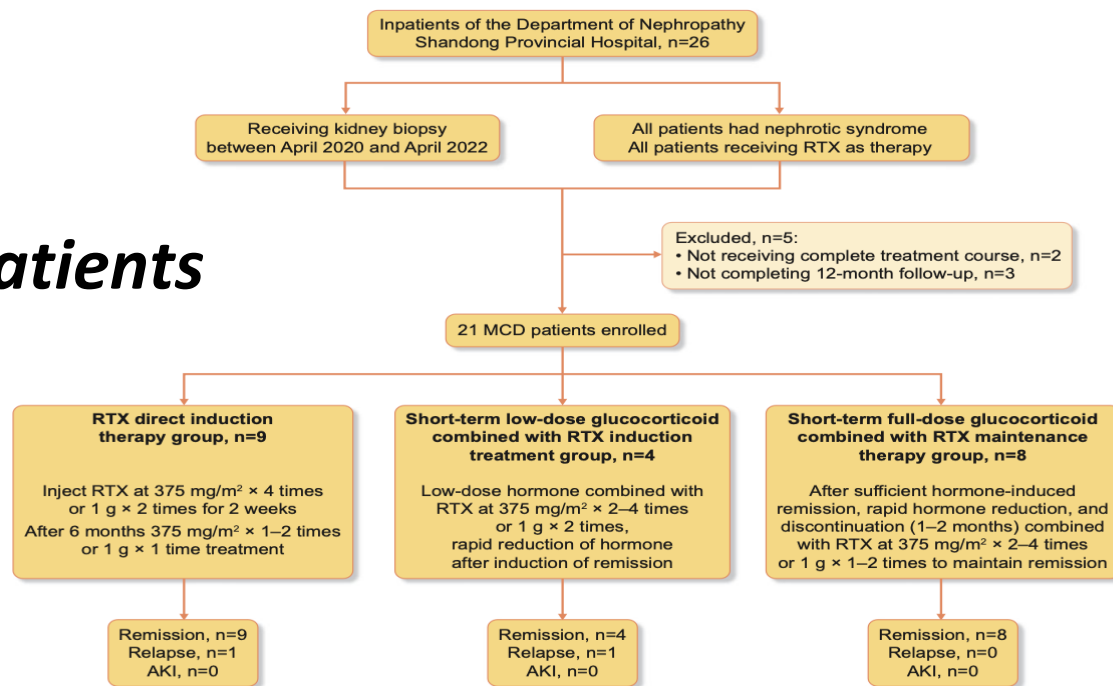


Figure 1: Flow chart of patients with MCD receiving rituximab (RTX) therapy. There were 21 MCD patients enrolled, of whom nine received RTX as direct induction therapy, four received low-dose hormone and RTX therapy, and eight received adequate doses of hormone and RTX to reduce recurrence. One patient relapsed in the direct induction therapy group, and another in the low-dose hormone and RTX therapy group. No patients exhibited AKI.

Rituximab Initially **With/Without** Steroids

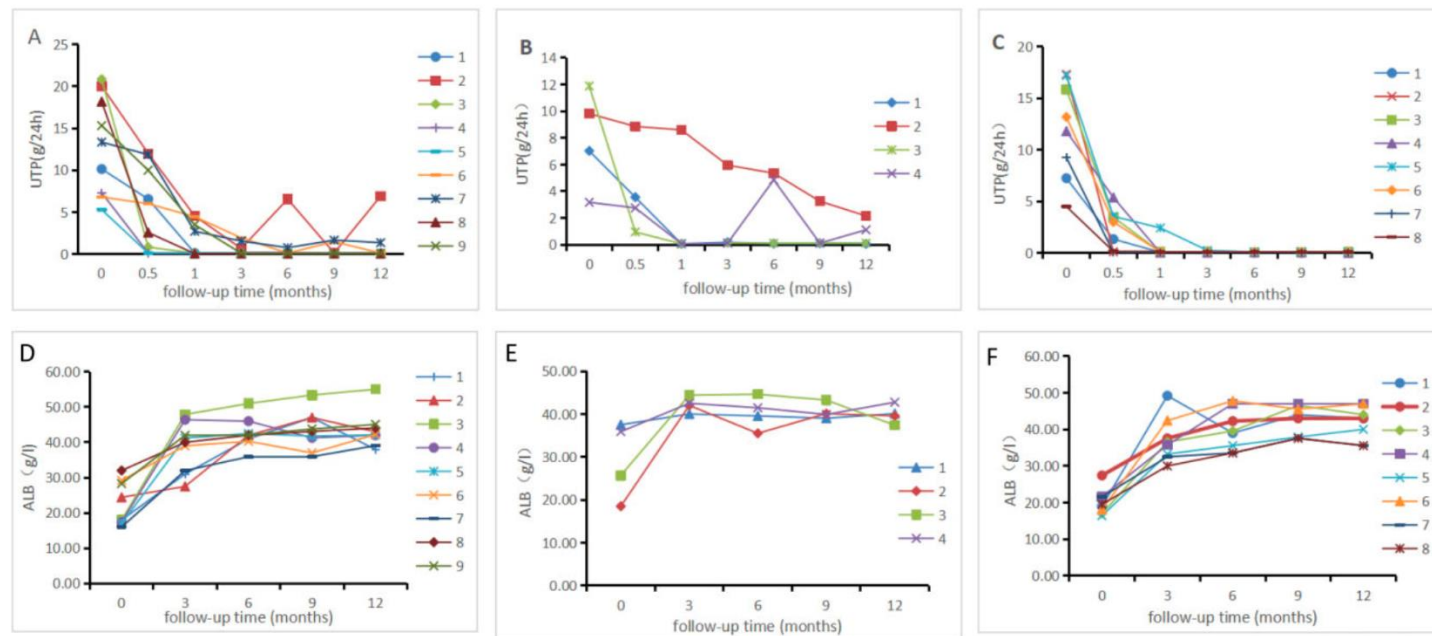


Figure 2: Data trend of albumin and 24-hour urinary protein quantity after rituximab treatment in patients who had been followed up for 12 months. UTP, 24-hour urinary protein quantity; ALB, albumin. There were 21 MCD patients enrolled, of whom nine were assigned to the RTX direct induction therapy group (A), four to the low-dose hormone and RTX therapy group (B), and eight to the adequate doses of hormone and RTX reduced recurrence group (C). The 21 patients exhibited an increasing trend in albumin levels and a decreasing trend in 24-hour urinary protein quantity levels.

Rituximab Initially **With/Without** Steroids

Table 4: Adverse events in all patients with MCD receiving rituximab

Events	Total patients (n)	A	B	C
Any adverse event	6	1	0	5
Serious adverse events	1	0	0	1
Fatal	0	0	0	0
Non-fatal	6	1	0	5
Pulmonary infection	1	0	0	1
Non-serious adverse events	5	1	0	4
Infusion reactions*	1	1	0	0
Allergic eruption	1	1	0	0
Hormone-related adverse reactions	4	0	0	4
Weight gain	1	0	0	1
Dyslipidaemia, pathoglycaemia	1	0	0	1
Abnormal electrolyte, liver function	1	0	0	1
Purple striae	1	0	0	1
Alopecia	1	0	0	1

*Infusion reactions include bronchial wheezing, rash, erythema, itching, rhinorrhoea, and dysphoria.

TABLE 1 | Complications reported with the use of Rituximab.

Reported complications of rituximab in nephrotic syndrome

Infections, including: pneumonia, bacteremia, sepsis, osteomyelitis

Mild to moderate infusion reactions, including: rash, tachycardia, nausea, dyspnea, fever

Severe infusion reactions, including anaphylactic reactions or hypotension or death

Viral infection (new vs. reactivation), including: hepatitis B, EBV, JCV

Neutropenia

Reported complications of rituximab in other disorders

Acute/subacute hypoxemic pneumonia and hypersensitivity pneumonitis (133)

Acute respiratory distress syndrome (133)

Histiocytic necrotizing lymphadenitis or Kikuchi-Fujimoto disease (134)

Myocardial infarctions (135)

Bowel obstruction and perforation (136)

Kallash M et. al Front. Pediatr. 7:178. (Modified)

Bonilla's Guidelines

- Rituximab in FRNS/SDNS
 - 1 – 4 doses to deplete B cells (375 mg/m², Max: 1 gram) – most need 2 doses
 - Consider as 1st line treatment
- Rituximab in SRNS
 - 1 – 4 doses (375 mg/m², Max: 1 gram)
- Monitor B cells after second dose
 - Once < 1%, repeat at 6 months after last infusion
- Monitor IgG
 - Consider IgG replacement if < 400 in remission and if recurrent infections or during acute systemic infections
- If combined with MMF or CNI, consider prophylaxis with TMP/SMX
 - After 2 years in remission, try to discontinue MMF/CNI



Used with patient's consent

to
therapy with Rituximab
on – 3 years
Normal BP
– Geneva, Switzerland
ience – Edinburgh, UK
dent
F HIS DREAMS



THANK YOU!



DRA. NILKA DE JESÚS



- Graduada División de Nefrología del Departamento de Medicina, Boston Children Hospital, Harvard Medical School.
- Profesora Asociada del Departamento de Pediatría, Recinto de Ciencias Médicas, Universidad de Puerto Rico.



Metabolic Disorders with Kidney Transplant

XIII Congreso Dominicano de Nefrología

September 14, 2024

Nilka deJesús-González, MD, MSc, FAAP

Associate Professor, University of Puerto Rico-School of Medicine

Medical Director, Auxilio Mutuo Transplant Center

Medical Director, Pediatric Kidney Transplant Program

Disclosures

Name of Organization

- Mallinckrodt

Relationship

- Speakers Bureau

Topics

Review pathophysiology and management of the following metabolic disorders:

Diabetes Mellitus

Metabolic Acidosis

Dyslipidemia

Hyperkalemia

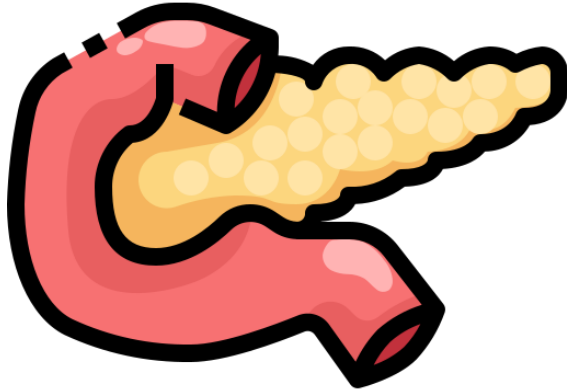
CKD-MBD

Hypomagnesemia

Metabolic Disorders after KTx

Most metabolic disorders after kidney transplants are due to medication side effects.

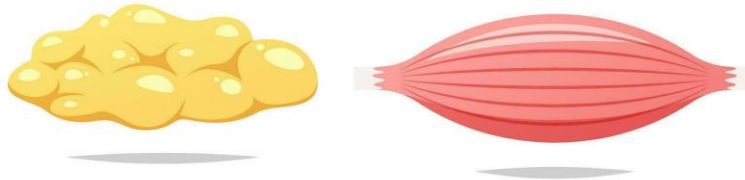
New Onset Diabetes after Transplant (NODAT): *Pathogenesis*



↓insulin secretion

Beta Cell Cytotoxicity

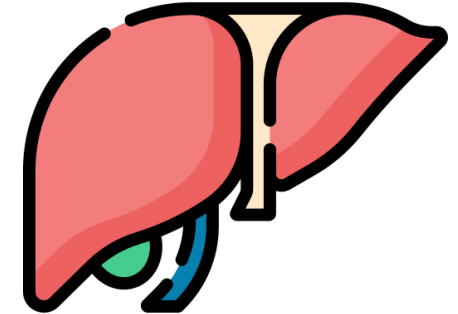
- Immunosuppressive meds (steroids, CNI, mTOR)
- HypoMg
- Viral infections
- Genetics (MODY – HFN1B)



↑insulin resistance

Muscle, adipose tissue

- Immunosuppressive meds (steroids, mTOR)
- Obesity, rapid wt gain postTx
- Hispanic ethnicity
- HypoMg



↑glucose production

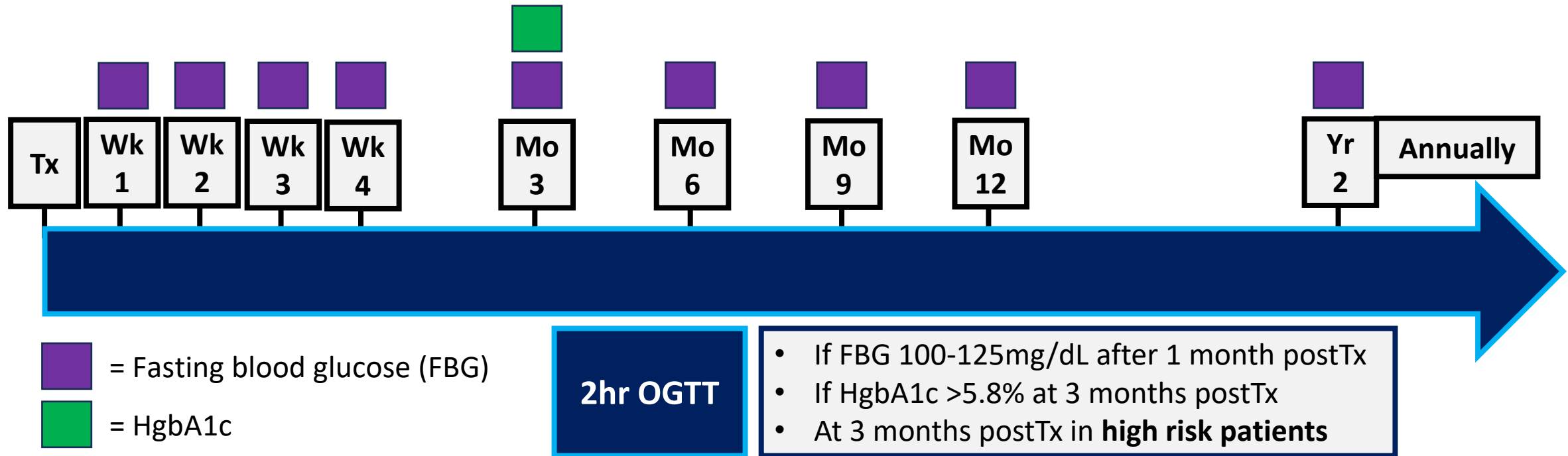
Hepatic gluconeogenesis

- Immunosuppressive meds (steroids, mTOR)

Alajous et al *J Clin Med* (2024)
Cohen et al *CJASN* (2020)
Garro et al *Ped Nephro* (2015)

Incidence: NAPTRCS Registry 2.6%; other retrospective studies 8-13%

NODAT: *Screening*



High-risk patients: **Overweight** (body mass index >85%) + **any two of the following risk factors:**

- ✓ family history of type 2 diabetes in first- or second-degree relative
- ✓ race/ethnicity (Native American, African American, Latino, Asian American, Pacific Islander)
- ✓ signs of insulin resistance (acanthosis nigricans)
- ✓ maternal history of diabetes or gestational diabetes mellitus (DM) during the child's gestation

More frequent screening: > 1 risk factor; after starting/increasing dose of steroids, CNI or mTOR

NODAT: *Diagnosis*

Table 1 American Diabetes Association criteria for the diagnosis of impaired glucose tolerance and diabetes

Glucose test	Normal	Impaired	Diabetes (NODAT)
FPG	<100 mg/dl	100–125 mg/dl (IFG)	≥126 mg/dl
2-h OGTT	<140 mg/dl	140–199 mg/dl (IGT)	≥200 mg/dl
Random glucose			≥200 mg/dl + symptoms ^a

NODAT: *Treatment*



Treatment Goals:

(based on ADA guidelines)

- ✓ FPG of 90–130 mg/dl
- ✓ 2-hr GTT < 200 mg/dl
- ✓ HgA1C < 7 %



Interventions:

- ✓ Lifestyle modifications (diet, exercise, weight control)
- ✓ Option for an alternative immunosuppressive regimen (e.g. , early steroid withdrawal)
- ✓ Pharmacologic therapy to treat hyperglycemia

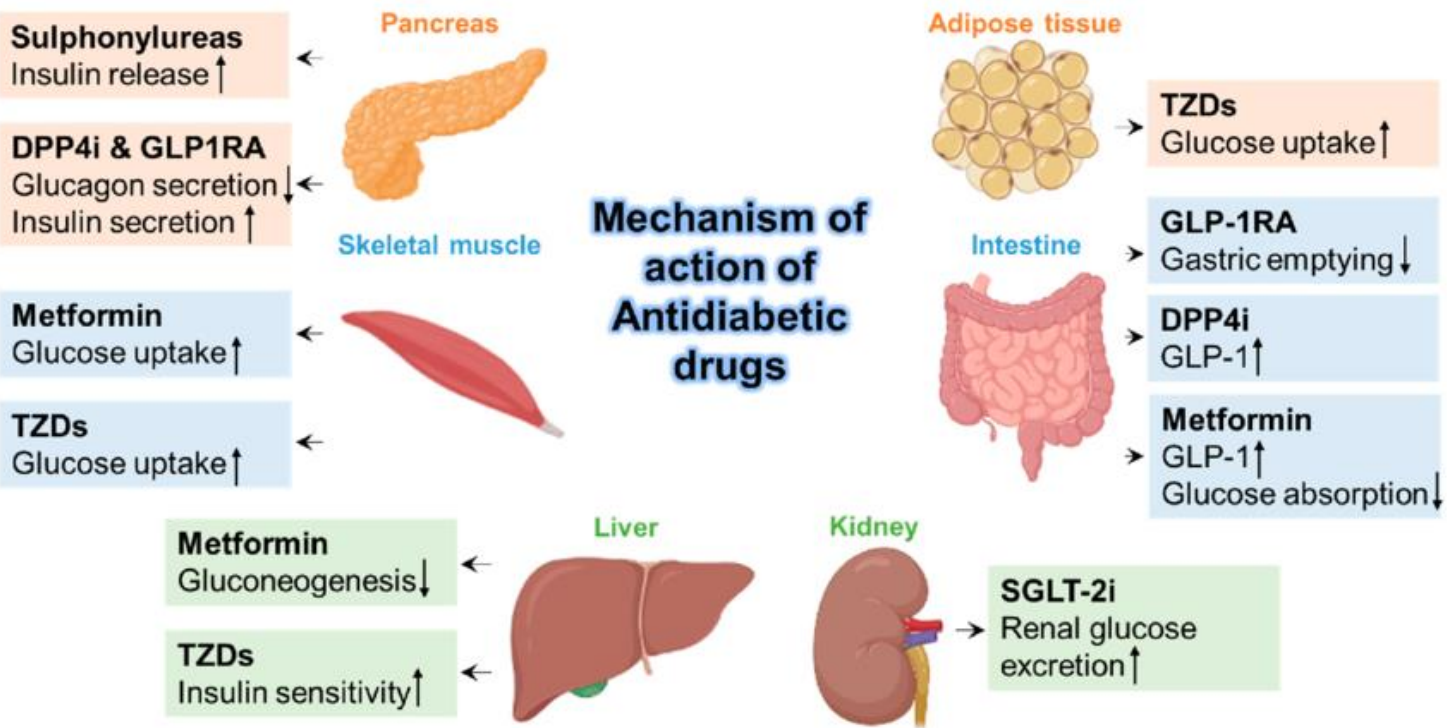
NODAT: *Alternative Immunosuppression*

Immunosuppressive medications (steroids, tacrolimus) may lead to NODAT in a dose-dependent manner.

Alternative Immunosuppression Strategies:

- Minimization of immunosuppression → confers a higher risk of graft rejection.
 - ✓ Steroid or CNI withdrawal
 - ✓ Lower TAC level
- Individualize immunosuppression
 - ✓ Tacrolimus → Switch to CsA or belatacept
 - ✓ Sirolimus → Switch to CsA

NODAT: *Pharmacologic Therapies*



Dallavalasa et al (2023)

Hypoglycemic Agents	
Insulin	Intermediate- or Long-acting
Biguanides (Metformin)	↓ Hepatic Glucose production ↑ Peripheral insulin sensitivity
SGLTi (Dapagliflozin)	↓ Glucose resorption in the renal tubule
GLP1 (Liraglutide)	↑ Insulin secretion
DPP4 (Linagliptin)	↓ Hepatic glucose release
Thiazolidinedione (Pioglitazone)	↑ Peripheral insulin sensitivity
Sulfonylurea (Tolbutamide)	↑ Insulin secretion

Peds: Insulin, Metformin, and SGLT2i approved for diabetes. GLP1 for weight control.

Hypoglycemic Agents: Which One?

	BENEFITS (POTENTIAL)	CONCERNS	ELEGIBLE PATIENT	AVOID IF..
Insulin	Glycaemia control Pancreatic rest	Hypoglycaemia Punctures Weight Gain	Immediate post transplant period Poor glycaemic control	Hypoglycaemia risk Patient preferences & other alternatives is possible
Biguanides (Metformin)	Glycaemia control CV event protection	GI effects hyperlactacidemia Weight loss	eGFR of ≥ 30 ml/min/1.73m ² & BMI ≥ 25 kg/m ² .	GI symptoms Weight loss Graft disfunction

First-line oral treatment in KTx

Shwaiger et al *JASN* (2021)
 Sharif et al *Curr. Diabetes Rev.* (2015)
 Chowdhury et al *Diabet Med.* (2021)

Hypoglycemic Agents: Which One?

	BENEFITS (POTENTIAL)	CONCERNS	ELEGIBLE PATIENT	AVOID IF..
SGLT2i (Dapagliflozin)	Weight loss, Blood Pressure control, Cardiovascular, renal & survival benefits	AKI Urine infection Ketoacidosis Foot ulcers	eGFR ≥ 20 mL/min/1.73 m ² Proteinuria (ACR ≥ 200 mg/g) Heart failure Where possible, if no contraindications	Dipper risk (depletion volume, unstable renal function, tac high levels, hypotension) Recurring UTIs (urine strips, hygiene measures) Foot care
GLP1 (Semaglutide, Liraglutide)	Weight loss Cardiovascular benefits	GI effects Pancreatitis End stage renal disease: use with caution due limited evidence	Obesity Where possible, if no contraindications	GI symptoms

Evidence in KTx is not robust, as the published studies include few patients and quality of studies is limited.

Dyslipidemia after Transplant: *Pathogenesis*

Net Effect → Increased Lipid Levels

Lipid Metabolism

↓ lipoprotein clearance
↓ peripheral tissue use

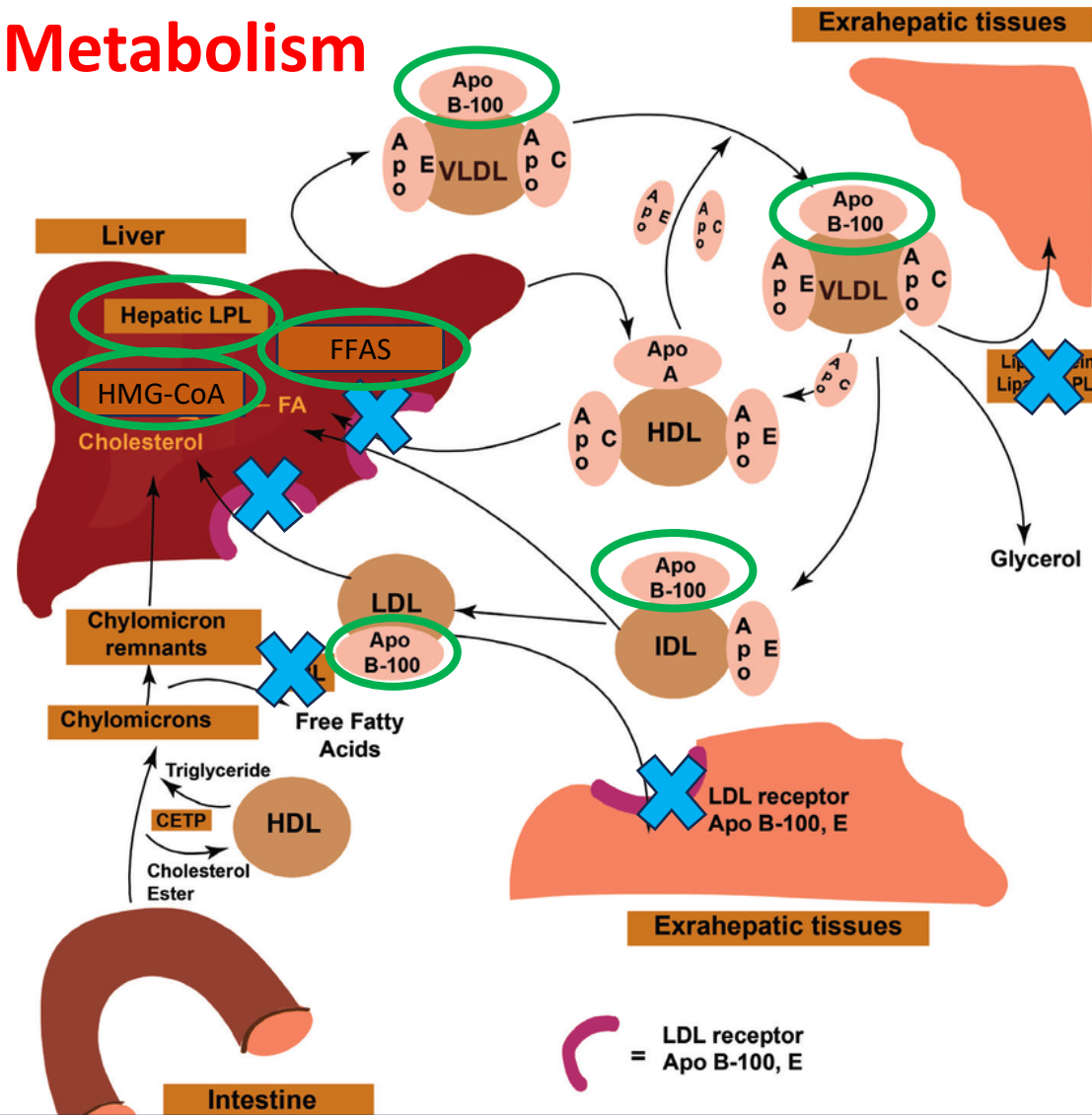
↓ lipoprotein lipase

- Steroids
- CNI
- mTOR

↓ LDL receptor expression

- Steroids
- CNI

Immunosuppression is the main risk factor.



↑ lipoprotein production

↑ Hepatic Lipase activity

- CNI

↑ FFA synthetase

- Steroids

↑ HMG-CoA reductase

- Steroids

↑ apoB100 expression

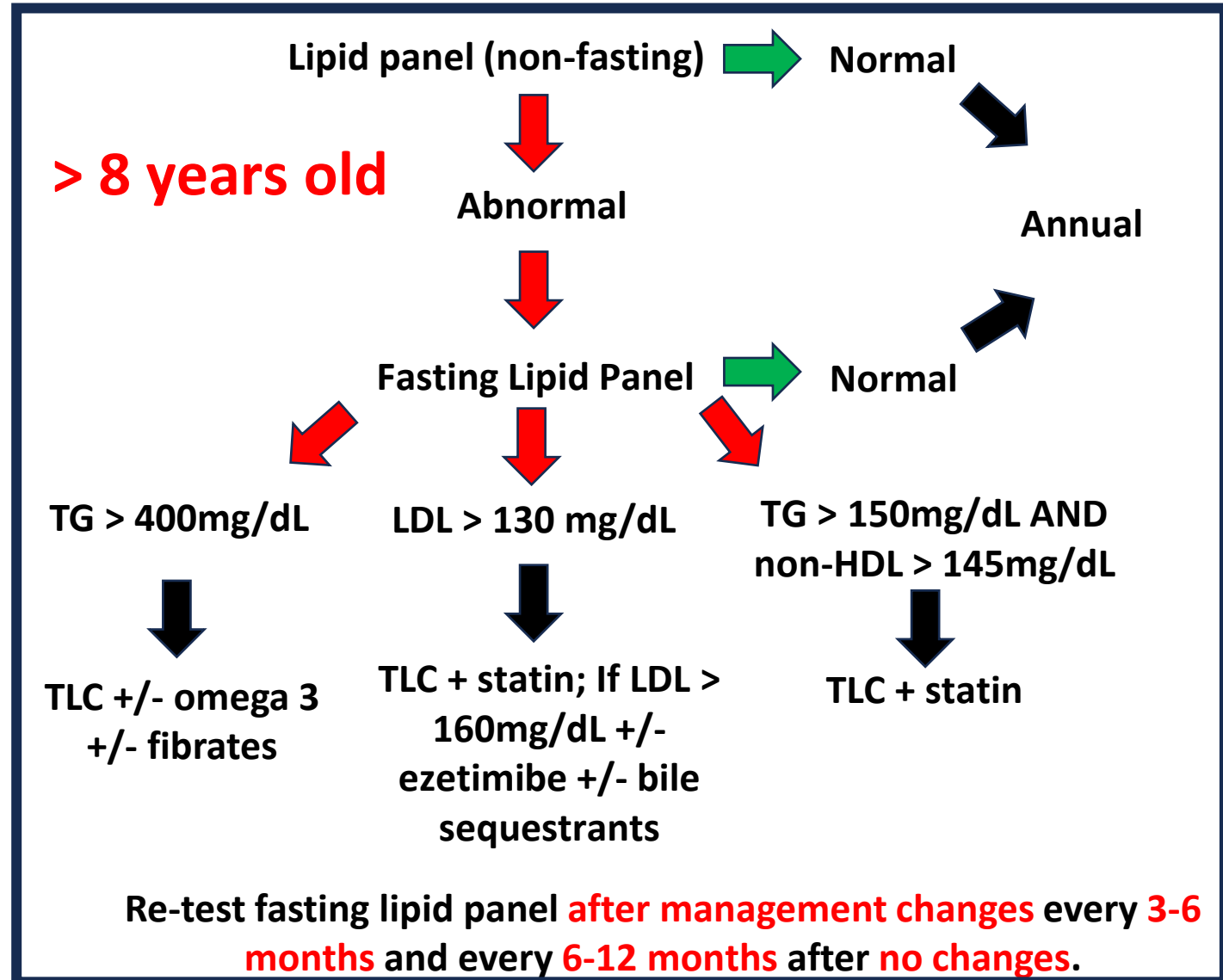
- mTOR

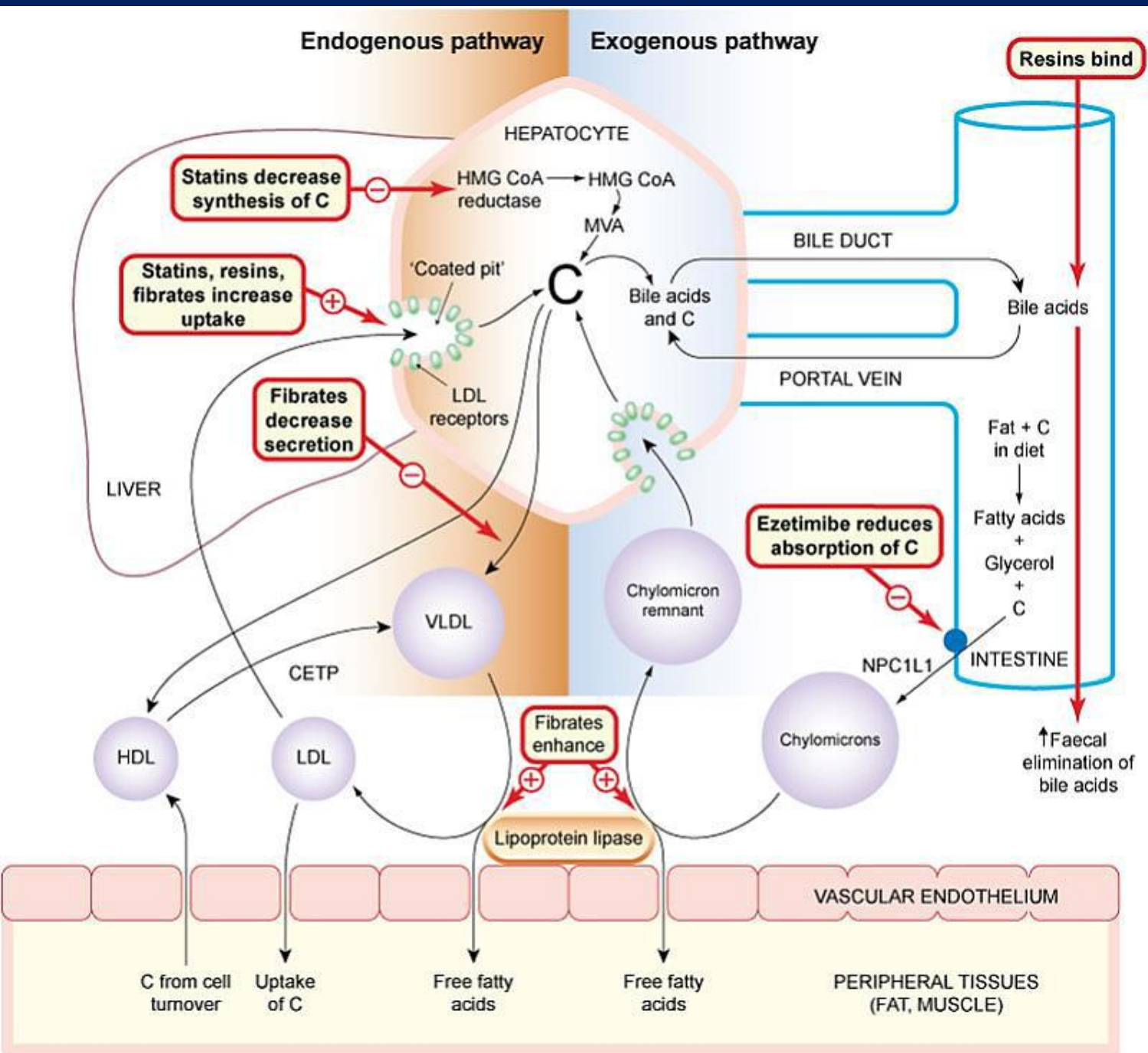
Dyslipidemia in PKTx. **Screening & Management**

Dyslipidemia Management

Screening Recommendations Based on Guidelines

Guideline	Screening
KDOQI Transplant	Annually (more frequently to be considered on an individual basis)
KDIGO CKD	Annually
AHA Peds	Annually (more frequently to be considered on an individual basis)





Lipid Lowering Agents

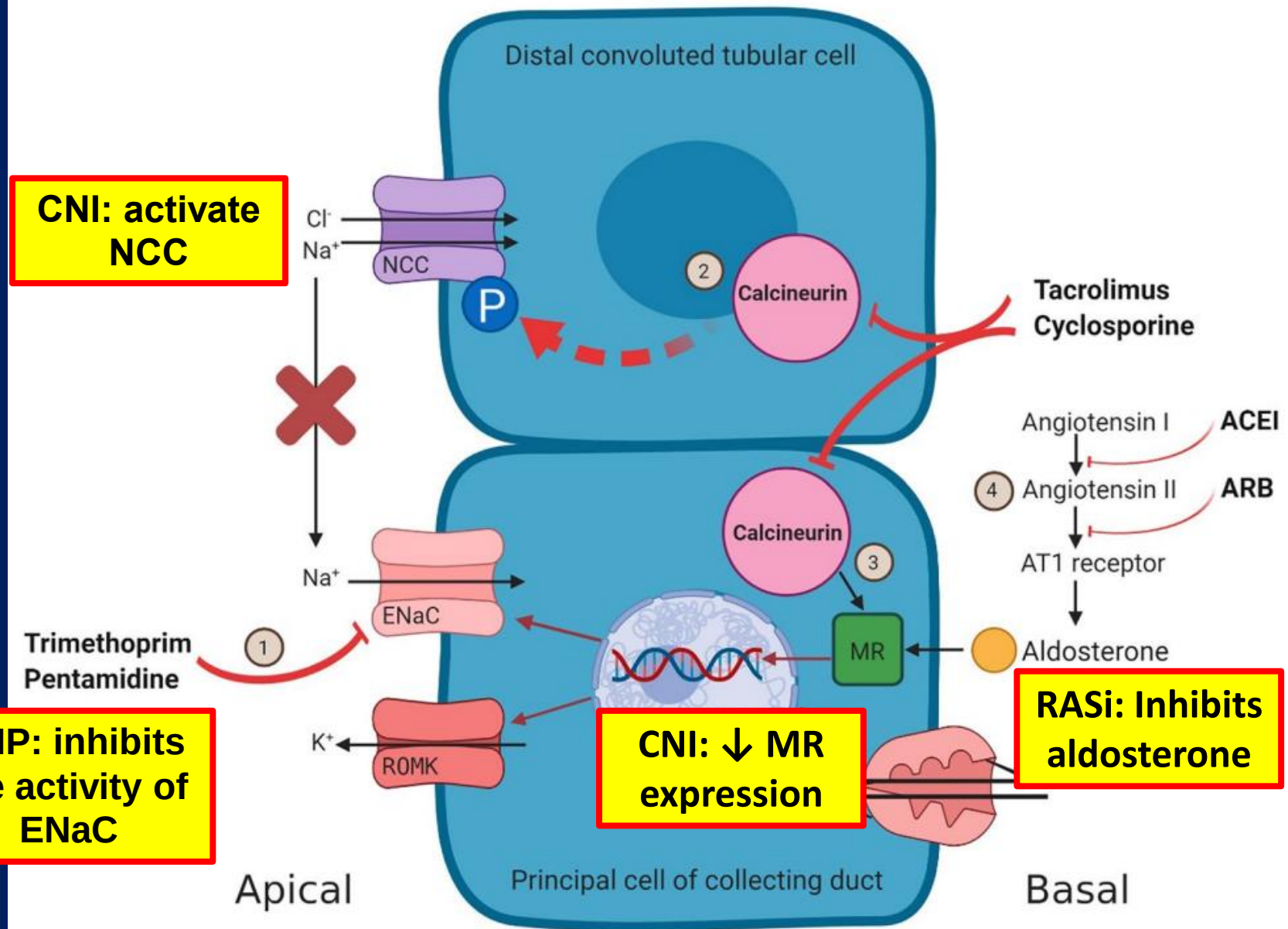
Mechanism of Action

Common Side Effects of Lipid-Lowering Agents

Statins	• SE: Transaminitis, myopathy • Drug-drug interaction: CNI
Omega-3	• SE: Fishy aftertaste, nausea, bloating, burping
Ezetimibe	• SE: Diarrhea, myopathy • Drug-drug interactions: statins, CsA
Fibrates	• SE: Myopathy (when used with steroids), creatinine elevation, • Impaired absorption of CsA
Bile sequestrants	• SE: Bloating, flatulence, constipation, diarrhea • Interfere with absorption of MPA, steroids, and CsA

Hyperkalemia after KTx: *Pathogenesis*

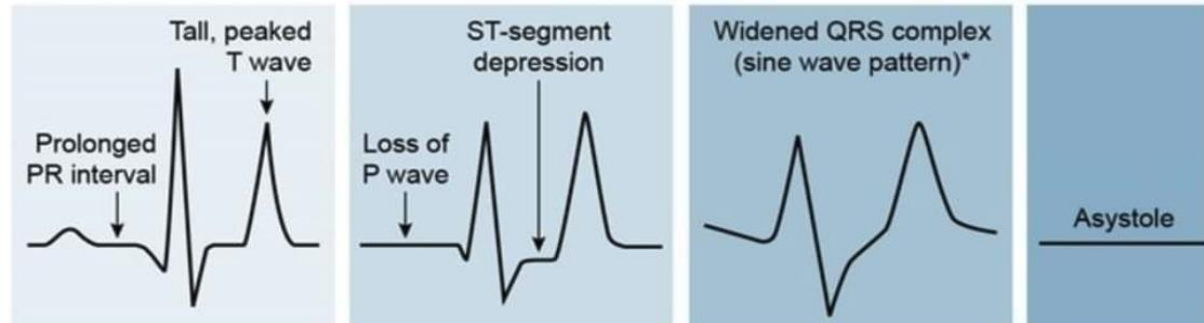
**Meds main risk
factors**



HyperK after KTx

Clinical Manifestations

Hyperkalemia & progression of ECG changes



➤ Arrhythmias

- EKG: peaked T waves, prolonged PR segment, widening QRS

- Rare: Paralysis, myopathy, paresthesia

Management



Diet: low K



- Thiazide/Loop Diuretics
- **Fludrocortisone**
- Cation exchange resin (ex. kayexalate)

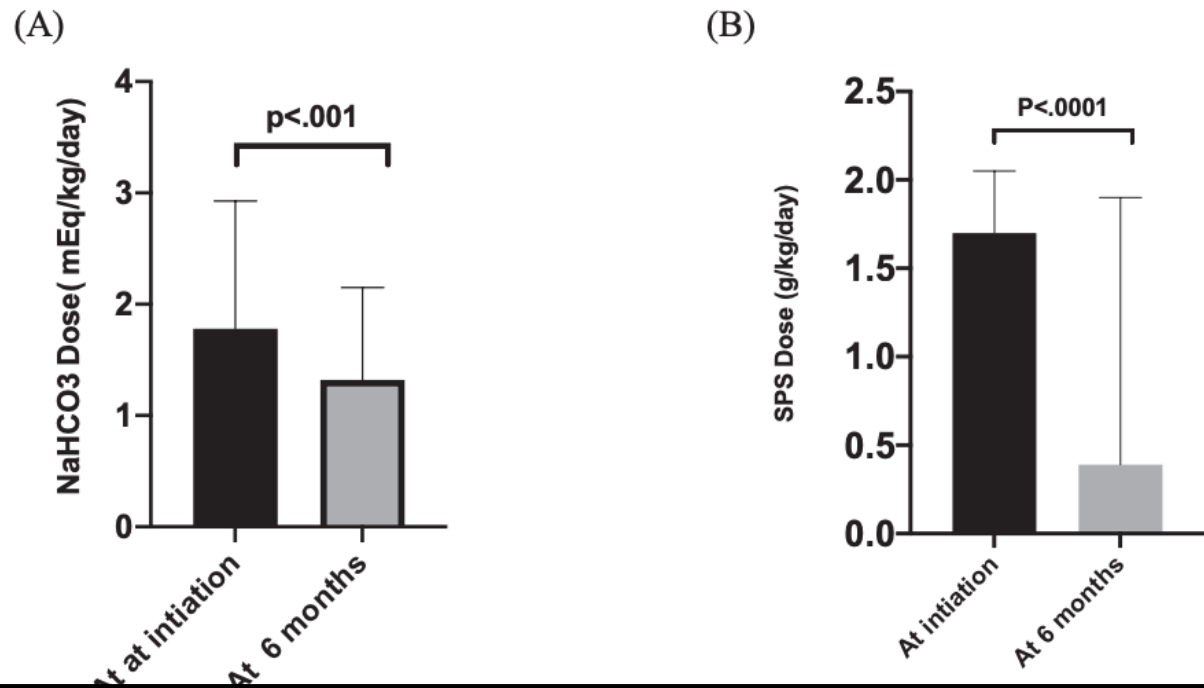
ORIGINAL ARTICLE

Pediatric Transplantation (2021)

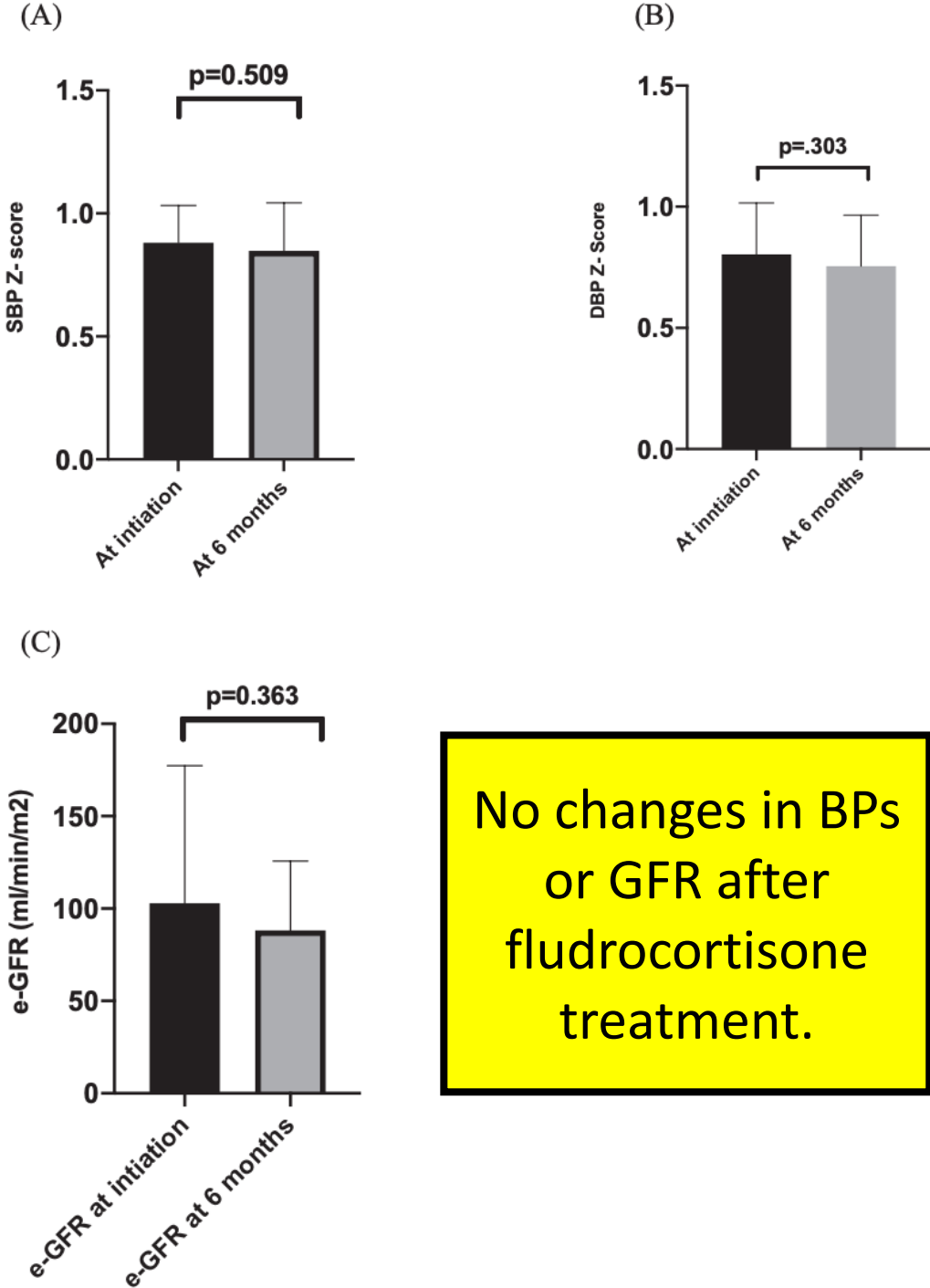
Incidence of hyperkalemic RTA in pediatric post-renal transplant patients and the role of fludrocortisone

Muneera A. Alabdulqader^{1,2} | Ahmad Azzam¹ | Alanoud A. Alshami¹

Retrospective study (n=36), 60% developed RTA

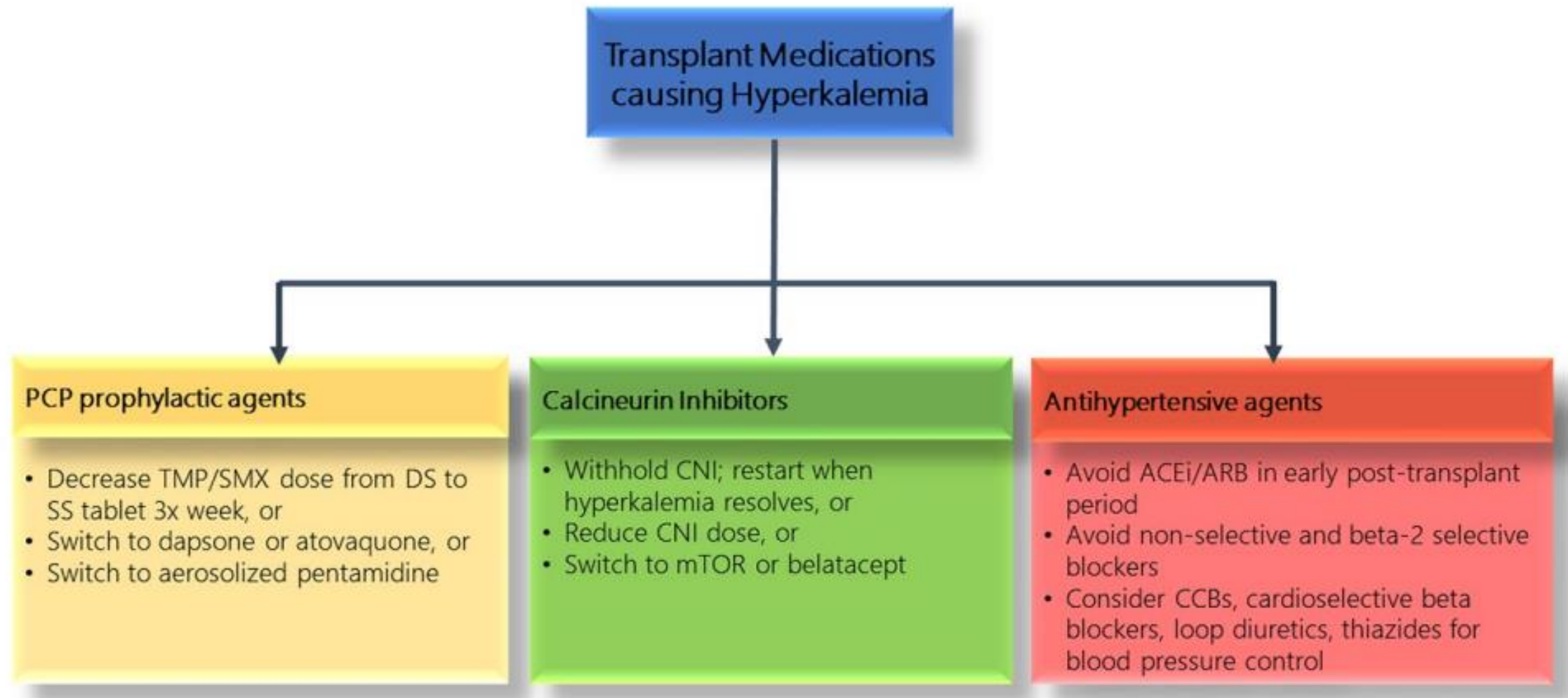


Able to decrease bicarbonate suppl and kayexalate dose after starting fludrocortisone



No changes in BPs or GFR after fludrocortisone treatment.

HyperK after KTx: Management



Metabolic Acidosis after KTx

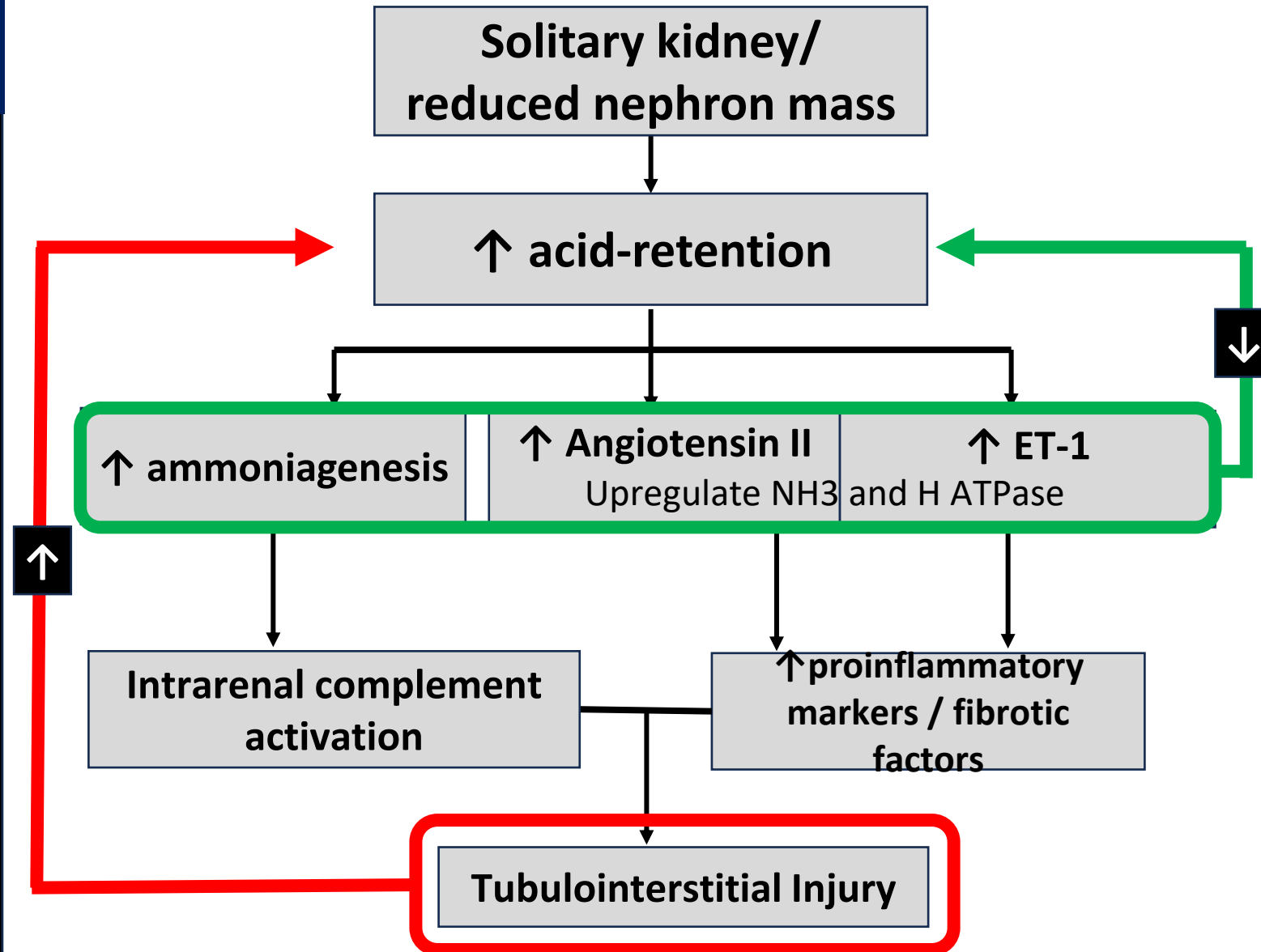
Causes

- **Reduced nephron mass**
- **Medication-induced RTA (CNI, TMP-SMX)**
- Medication-induced **diarrhea** (mycophenolate)
- Infection-induced **diarrhea**
- Rejection

Wesson et al *JASN* (2020)

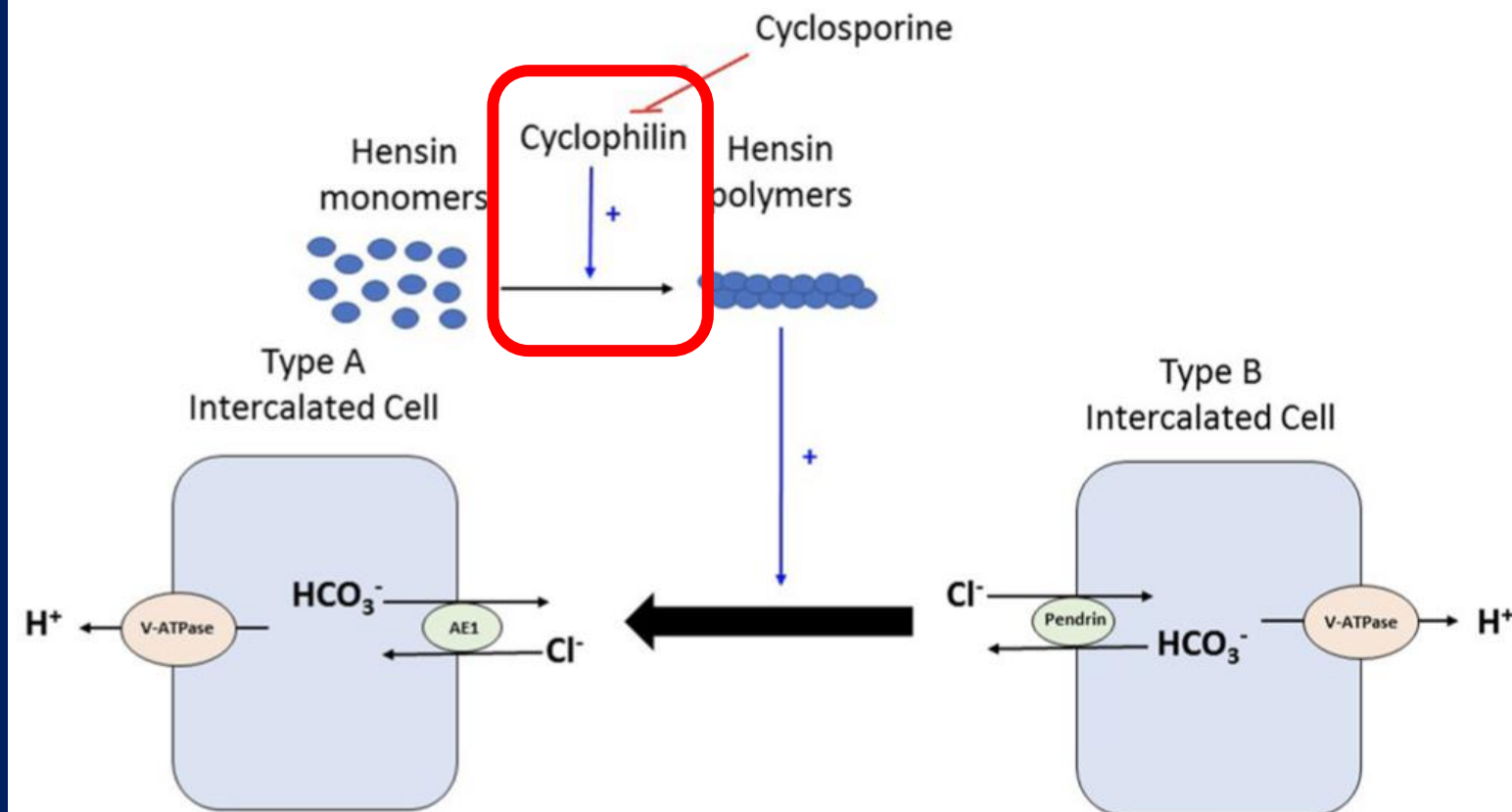
Tariq et al *Frontiers Phys* (2021)

Proposed Hypothesis



Metabolic Acidosis after KTx: **CNI**

CNI: activate NaCl transporter in the DCT and ↓ MR expression in the collecting duct principal cells



- During acid load, **type B intercalated cell converts to type A intercalated cell** to facilitate proton excretion.
- Requires the deposition of Hensin polymers in the extracellular matrix. Cyclophilins are needed for the polymerisation and deposition of Hensin.
- **Cyclosporine binds and inhibits cyclophilin → inhibiting the adaptation of the intercalated cell from the beta (HCO_3^- -secreting) to the alpha (acid-secreting) form**

Metabolic Acidosis after KTx:

Consequences

**Poor growth/
Bone disease**

Graft failure

MA after KTx: *Bone Health/Growth*



For non-glomerular CKD,
lower height was
observed with lower
bicarbonate levels.

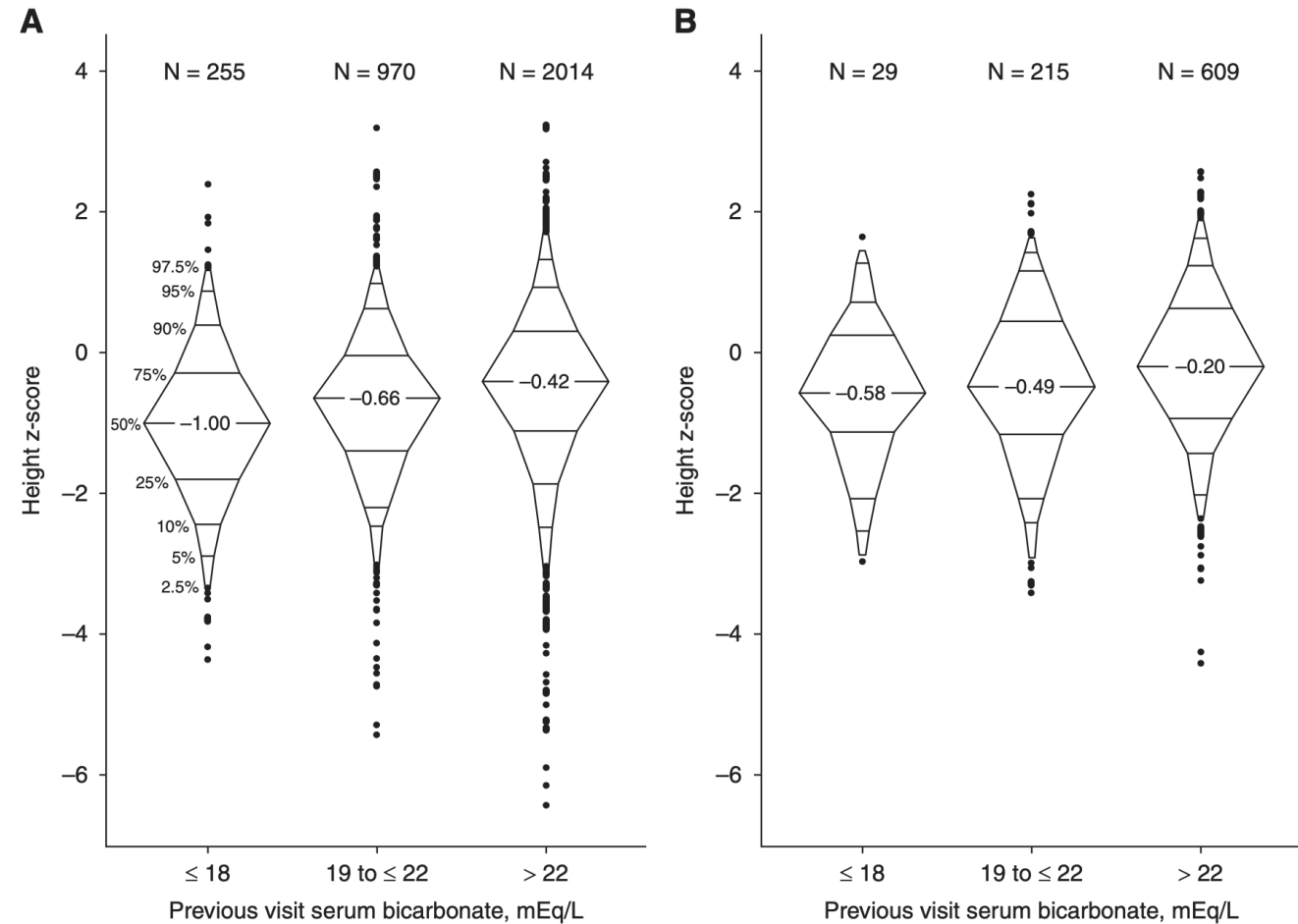


Figure 1. | Distribution of height z score by previous visit bicarbonate levels among person-visits contributed by participants. (A) Participants with a diagnosis of nonglomerular CKD. (B) Participants with a diagnosis of glomerular CKD.

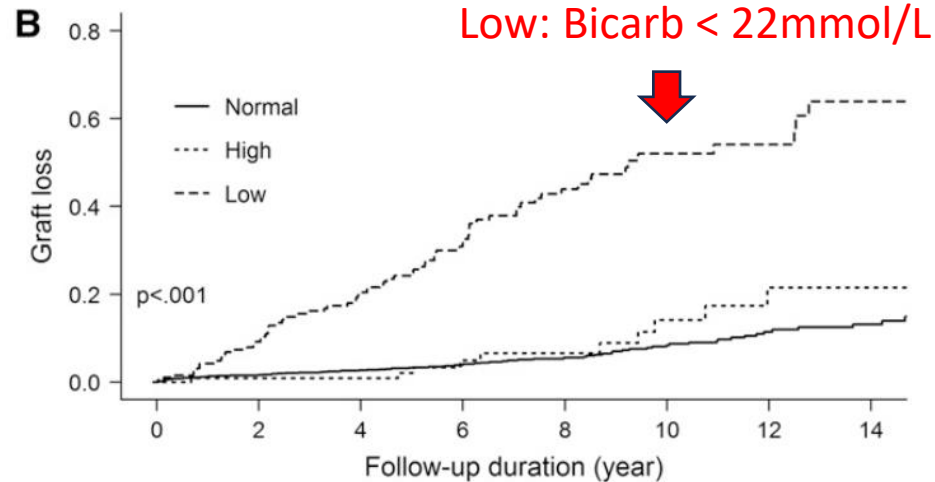
MA after KTx: *Graft Failure*

CLINICAL RESEARCH

www.jasn.org

J Am Soc Nephrol 28: 1886–1897, 2017

Metabolic Acidosis and Long-Term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients



Number at risk

Normal	1845	1426	1000	670	442	311	188	119
High	101	121	100	59	45	31	19	7
Low	372	150	133	79	52	27	17	11

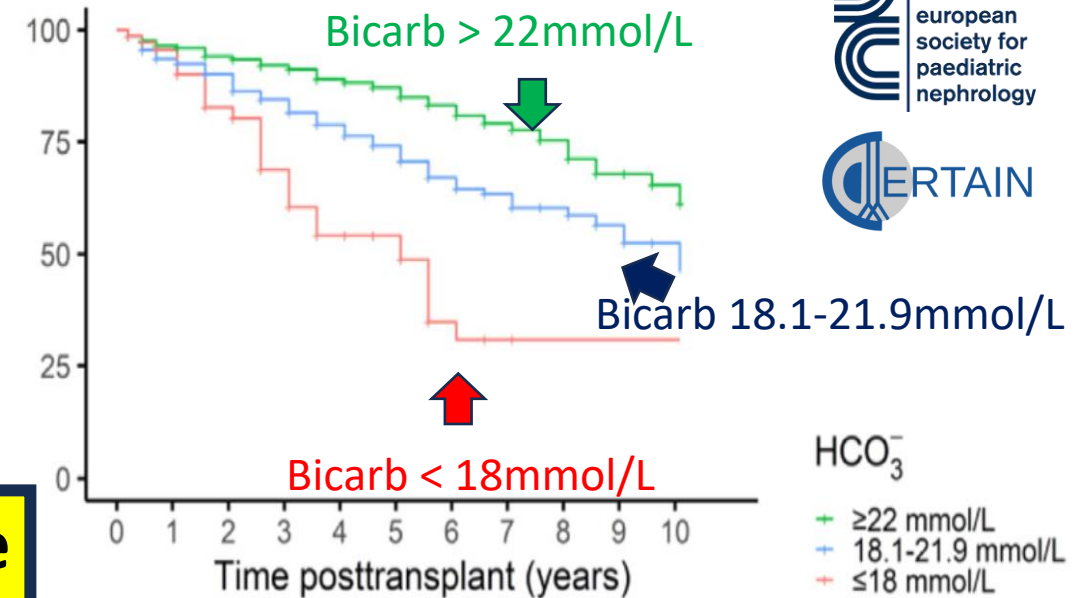
Retrospective Studies

Park et al JASN (2017)

Metabolic Acidosis Is Associated With an Accelerated Decline of Allograft Function in Pediatric Kidney

a

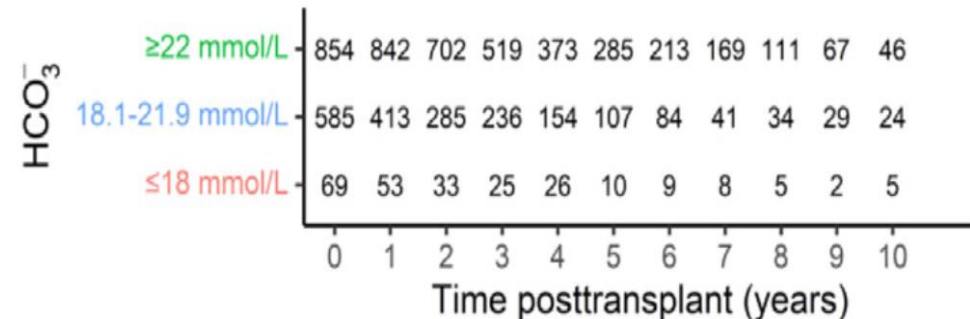
Survival probability (%)



HCO_3^-

— ≥ 22 mmol/L
— 18.1-21.9 mmol/L
— ≤ 18 mmol/L

Number at risk



Prytula et al KI (2024)

Metabolic Acidosis after KTx: *Management*



**Bicarbonate
supplementation**

Start

$\text{HCO}_3^- < 22 \text{ meq/L}$

Sodium Bicarbonate

**Side
effect**

Bloating and belching

Na: Fluid retention/ HTN

Citrate Salts

**Side
effect**

Aluminum retention
with ↓ GFR

Na: Fluid retention/HTN
K: hyperK

Metabolic Acidosis after KTx: *Management*



Bone Health/Growth

Table 7. Unadjusted and adjusted models of height z score on previous visits serum bicarbonate stratified by discontinued and persistent alkali therapy use on the basis of two annual study visits

Previous Serum Bicarbonate, per 1-Unit Increase	<i>n</i>	Unadjusted Mean Difference (95% Confidence Interval)	Adjusted Mean Difference ^a (95% Confidence Interval)
Discontinued alkali therapy use over 1 year	86	+0.017 (−0.03 to +0.065)	+0.025 (−0.011 to +0.062)
Persistent alkali therapy use over 1 year	653	+0.056 (+0.023 to +0.089) ^b	+0.04 (+0.008 to +0.073) ^b

Generalized estimating equations were used to account for repeated measures within an individual. Missing data were imputed.

In those with persistent therapy, there is a positive association between height z score and higher bicarbonate levels.

^aStatistical significance ($P < 0.05$).

Metabolic Acidosis after KTx: *Management*

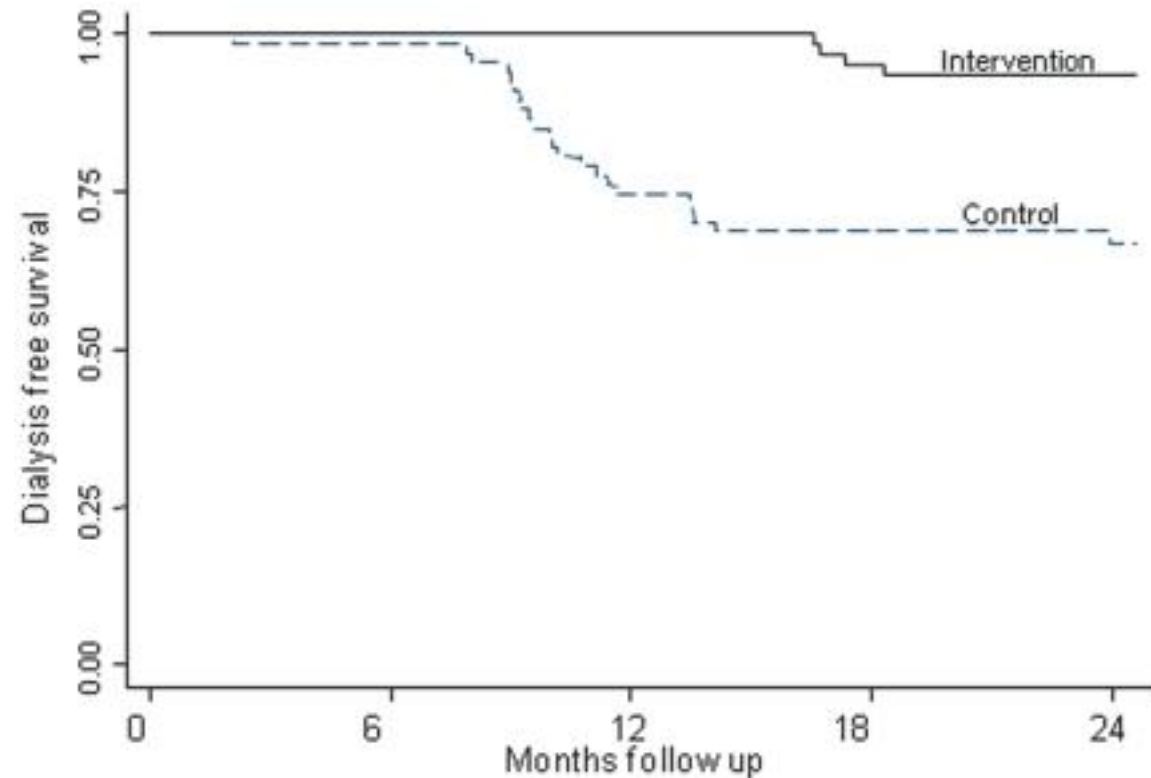
[J Am Soc Nephrol](#). 2009 Sep; 20(9): 2075–2084.

doi: [10.1681/ASN.2008111205](https://doi.org/10.1681/ASN.2008111205)

Adults with CKD

Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status

[Ione de Brito-Ashurst](#), [Mira Varagunam](#), [Martin J. Raftery](#), and [Muhammad M. Yaqoob](#)[✉]



[Journal of Nephrology](#) (2019) 32:989–1001
<https://doi.org/10.1007/s40620-019-00656-5>

ORIGINAL ARTICLE

Adults with CKD

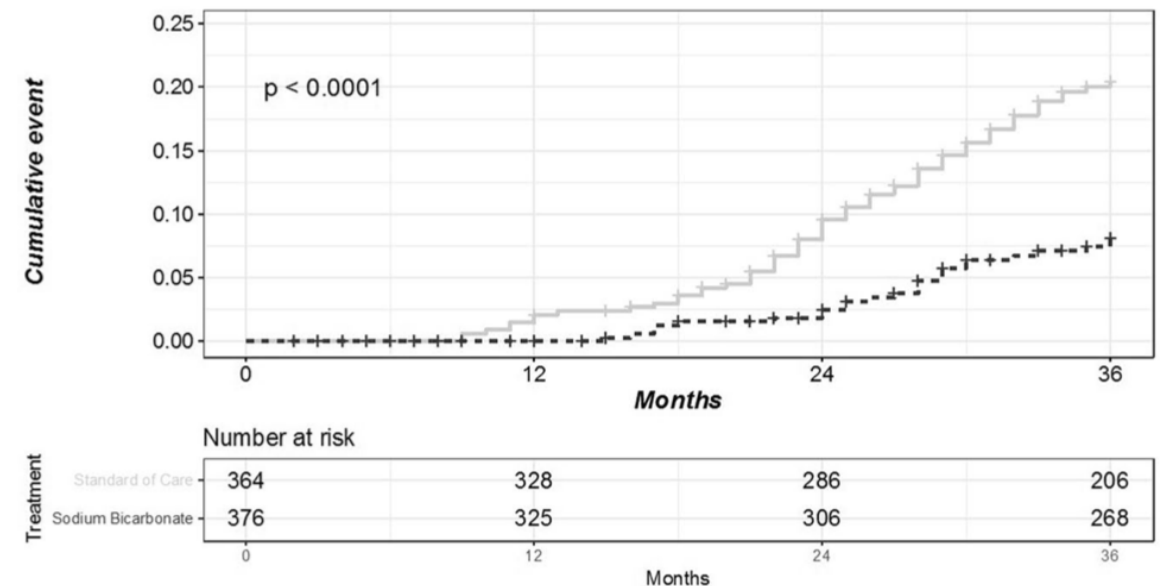
Treatment of metabolic acidosis with sodium bicarbonate delays progression of chronic kidney disease: the UBI Study

Biagio R. Di Iorio^{1,12} · Antonio Bellasi² · Kalani L. Raphael³ · Domenico Santoro⁴ · Filippo Aucella⁵ · Luciano Garofano⁶ · Michele Ceccarelli^{6,7} · Luca Di Lullo⁸ · Giovanna Capolongo⁹ · Mattia Di Iorio¹⁰ · Pasquale Guastaferrro¹¹ · Giovambattista Capasso^{5,9} on behalf of The UBI Study Group

A

Cumulative event rate: creatinine doubling

Treatment — Standard of Care — Sodium Bicarbonate



Metabolic Acidosis after KTx: *Management*

	Median estimated GFR slope (mL/min per 1.73 m ² per year)	p value (Wilcoxon rank sum test)	Mean estimated GFR slope (mL/min per 1.73 m ² per year)	p value (Welch t-test)
Intention-to-treat population				
Placebo (n=108)	-0.722 (-4.081 to 1.440)	..	-1.862 (6.344)	..
Sodium bicarbonate (n=111)	-1.413 (-4.503 to 1.139)	0.51	-1.830 (6.233)	0.97
Per-protocol population				
Placebo (n=98)	-0.722 (-4.039 to 1.449)	..	-1.308 (4.952)	..
Sodium bicarbonate (n=97)	-0.998 (-3.966 to 1.175)	0.70	-1.260 (4.155)	0.94

Estimated GFR slopes are median or mean, with IQR or SD, respectively, in parentheses. GRF=glomerular filtration rate.

Table 2: Median and mean estimated GFR slopes for intention-to-treat and per-protocol populations, stratified by treatment group

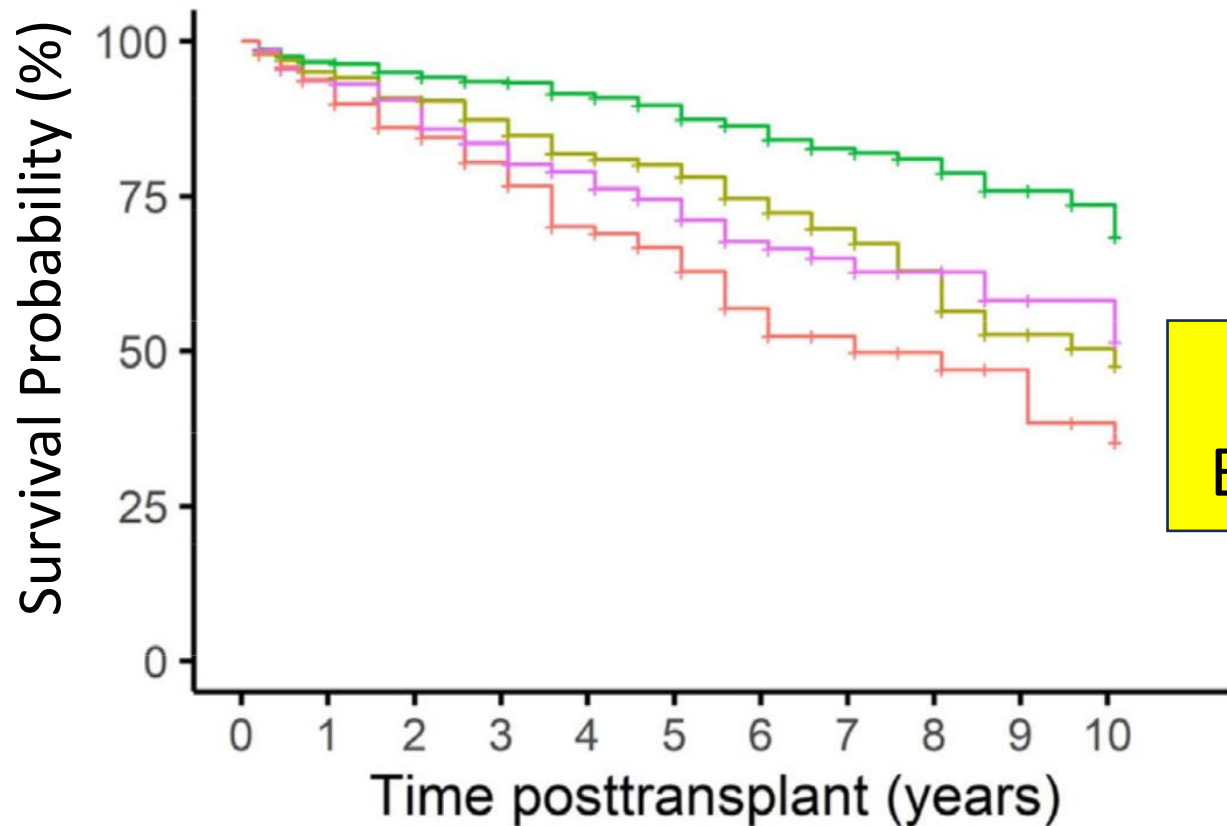
PRESERVE Transplant Trial

- **Design:** Prospective, multi-center, randomized, placebo-controlled, single-blinded trial.
- **Subjects:**
 - KTx patients >18 yrs, who had their transplant for at least a year with a stable renal function over 6 months (less than 15 % change in serum creatinine)
 - 3 university hospital centers in Switzerland
- **Acidosis definition:** < 22 mmol/L
- **Outcome:** change in GFR

Mohebbi et al *Lancet* (2023)

No differences in GFR change between groups.

Metabolic Acidosis after KTx: *Management*



Retrospective Study

Bicar > 22 w/o alkali – best outcome
Bicar < 22 with alkali – worse outcome

HCO_3^-

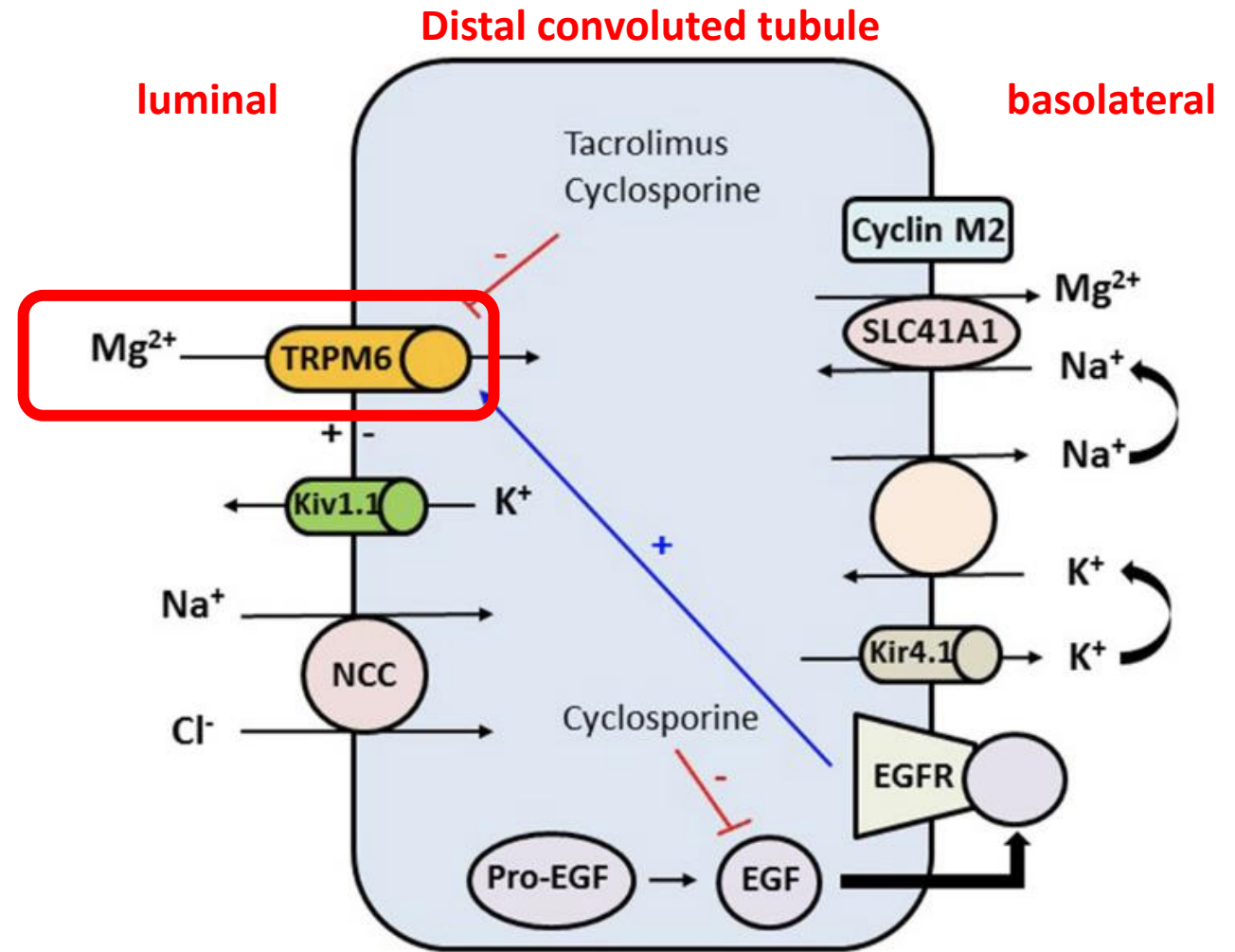
- ≥ 22 mmol/L No alkali
- ≥ 22 mmol/L + alkali
- < 22 mmol/L No alkali
- < 22 mmol/L + alkali

Hypomagnesemia After Kidney Transplant

Causes*

- **Calcineurin inhibitors**
- Diuretics
- Proton pump inhibitors
- Steroids

***Meds main risk factor**



Pochinenin et al *Frontiers Med* (2018)

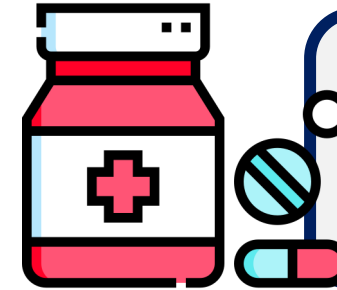
↓ Expression of the TRPM6: Mg transport protein in the distal tubule, where the **final 10% of Mg is reabsorbed in an active manner.**

HypoMg after KTx

Clinical Manifestations

- **Tremors, tetany, seizures**
 - Hypocalcemia: ↓ PTH secretion
- **Hyperglycemia**
 - ↓ insulin secretion and ↑ insulin resistance
- **Arrhythmias**
 - EKG: prolonged PR, QRS widening, diminution T wave

Management



**Magnesium
supplementation**

Start

Mg < 1.5mg/dL

Mg Oxide 400mg tab
(241mg elemental Mg)

**GI
bioavailability**

15-30%

Side effect

Diarrhea

Hypercalcemia

Hypophosphatemia

**MBD after
Kidney KTx**

Hyperparathyroidism

Vitamin D Deficiency

Calcium and Phosphorus Disorders After KTx

Exogenous Ca and
Vit D suppls

HyperCa

↑ ↑ 1,25D

↑ ↑ 1 α hydroxylase

↑ ↑ FGF23

Improved kidney
function

↑ ↑ PTH

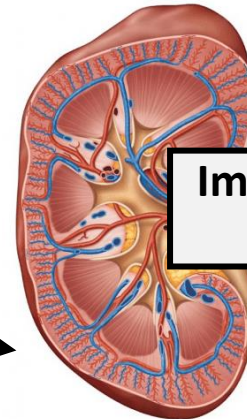
- Persistent hyperparathyroidism
- Lack of parathyroid involution
- Underlying parathyroid adenoma

Steroids:

- ↓ bone formation
 - ↑ osteoblast apoptosis
- ↑ bone resorption
 - ↑ osteoclast activity

Tacrolimus:

- ↑ Ph wasting
 - ↓ phosphate cotransporter NaPi2a in the proximal tubule



Hypothetical Course of Phosph, PTH and FGF23 Levels in Patients with CKD Undergoing KTx

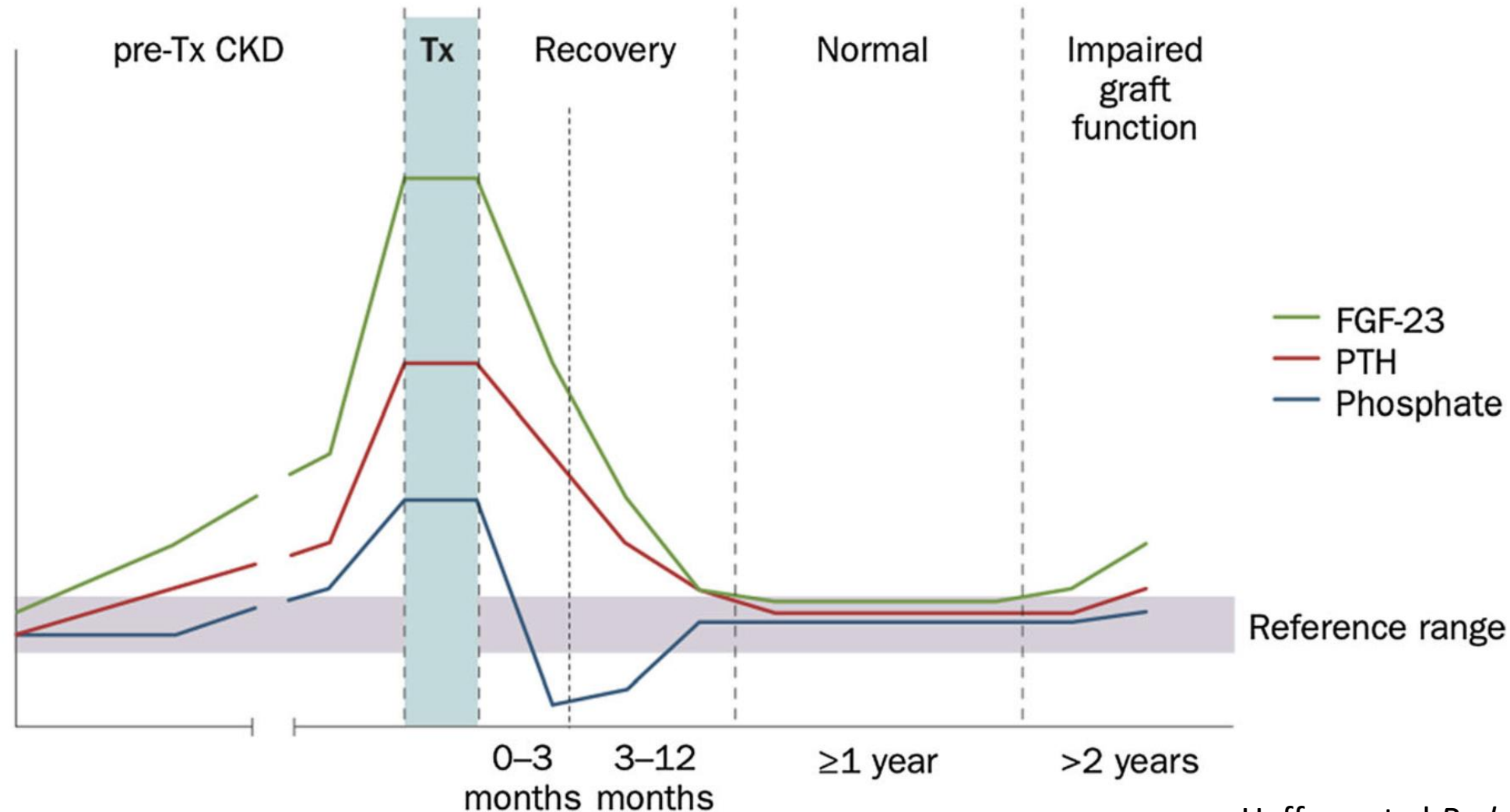


Table 1 Common complications of CKD-MBD in pediatric transplant recipients

- Skeletal deformities, e.g., genu valgus and genu varum
 - Bone pain
 - Fractures
 - Osteonecrosis
 - Osteoporosis
 - Impaired bone mineralization
 - Short stature
 - Ectopic (vascular) calcification
 - Arterial stiffness
 - Increased carotid intima media thickness
 - Left ventricular hypertrophy and dysfunction
-

Monitoring for MBD after KTx

Table 3 Follow-up of biochemical parameters of CKD-MBD after kidney transplantation

CKD stage	Follow-up
Stages 1–3T	Calcium, phosphorus, and bicarbonate every 6–12 months, PTH at least once, to adapt to the evolution of renal function
Stage 4T	Calcium, phosphorus, and bicarbonate every 3–6 months, PTH every 6–12 months
Stage 5T	Calcium, phosphorus, and bicarbonate every 1–3 months, PTH every 3–6 months
Stages 3–5T	Alkaline phosphatase every year, and more frequently in case of hyperparathyroidism
Stages 1–5T	25(OH)-vitamin D to be measured on a regular basis, defined depending on baseline levels. In all cases, a vitamin D deficiency should be corrected.

Management of MBD after KTx

Correction of vit D
and mineral
alterations

Correction of
acidosis

Steroid avoidance

GH therapy

Management of MBD after KTx

Correction of
vit D and
mineral
alterations

- Keep Ph > LNL for age: increase dietary Ph and may add oral suppl.
- Keep 25D 30-50ng/mL: ergocalciferol or cholecalciferol
- If PTH > 2-3xUNL: calcitriol

These recs have not been validated in large peds cohort studies

Correction of
acidosis

Keep bicarb levels > 22 mmol/L

End of Study Height SDS

Author	Year	Steroid Withdrawal			Control			SMD & 95% CI		I ²	Standardized Mean Differences and 95% CIs	
		n	Mean	SD	n	Mean	Sd				Favours Control	Favours Steroid Withdrawal
Delucchi	2011	55	-1.50	1.10	41	-2.20	1.40	0.70	0.18	1.22		
Ferraris	2010	9	-1.99	1.60	8	-2.80	0.88	0.81	-0.40	2.02		
Chavers	2009	21	-0.60	1.60	39	-2.00	1.50	1.40	0.57	2.23		
Bhakta	2008	19	-0.83	0.92	30	-1.50	1.20	0.67	0.07	1.27		
Hocker	2004	20	-1.20	1.40	20	-1.30	1.30	0.10	-0.74	0.94		

Management recommendation:

- Minimize or altogether avoid glucocorticoid use in children who have growth potential.

Delucchi	2011	55	0.92	0.58	41	0.23	0.48	0.69	0.48	0.90		
Ferraris	2010	9	0.21	0.72	8	-0.04	0.41	0.25	-0.30	0.80		
Chavers	2009	21	0.30	0.78	39	-0.10	0.70	0.40	0.00	0.80		
Bhakta	2008	19	0.13	0.58	30	0.18	0.41	-0.05	-0.35	0.25		
Hocker	2004	20	0.40	0.63	20	0.04	0.59	0.36	-0.02	0.74		
Overall								0.34	0.03	0.65	I ² = 75%	

Steroid avoidance

- Corticosteroid withdrawal/avoidance in pediatric KTx is associated with a significant improvement in height.
- 1st year after discontinuation and prepubertal
- No increased rejection or worsening patient/allograft survival was observed short term.

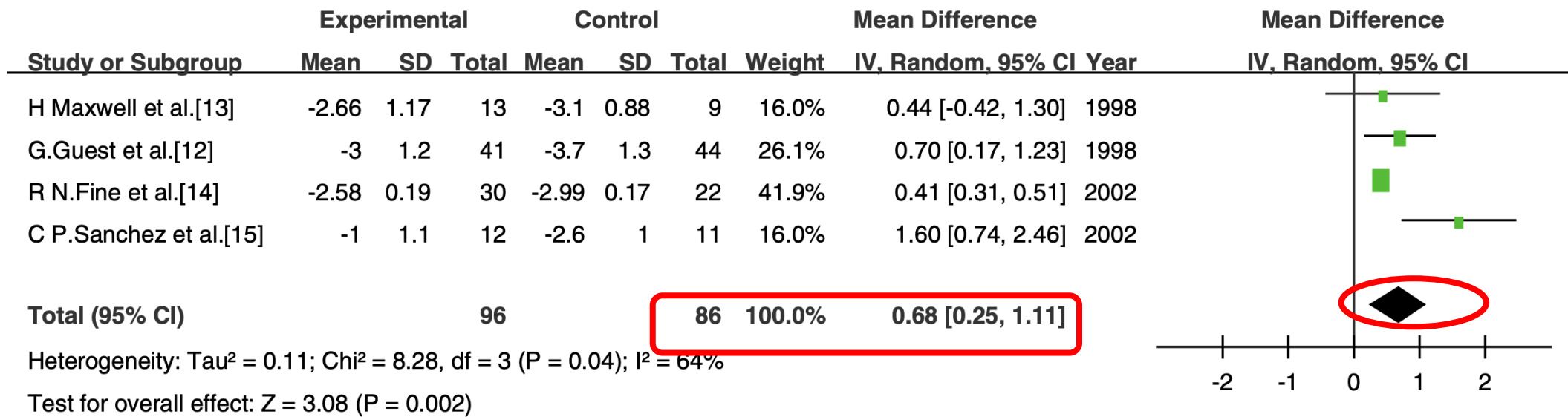


Fig. 1 Forest plot showing standard deviation scores (SDS) at the end of trial year between the experimental (growth hormone) and control groups with a random effects model

Management recommendation:

Initiate GH **1 year after KTx** if:

- spontaneous catch-up growth does not occur (defined as a height < 3rd%ile for age and sex AND a growth velocity < < 3rd%ile) AND
- steroid-free immunosuppression is not a feasible option.

Wu et al *Peds Neph* (2012)
 Drube et al *Nat Rev Nephrol* (2019)
 Haffner et al *Peds Neph* (2021)

Conclusions

- Medication side effects are the leading cause of most metabolic disorders after transplant.
- Regular biochemical monitoring and clinical evaluations are essential to identifying these disorders.
- Evidence about the effectiveness of interventions to manage metabolic disorders in pediatric patients after transplant is limited, with the majority of interventions being derived from adult studies and expert experience.



DR. JOSÉ CARLOS ROMO



- Médico Cirujano por la Universidad Panamericana.
- Especialidad en Nefrología Pediátrica por la Universidad Nacional Autónoma de México, con sede en: Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
- Especialidad en Pediatría por la Universidad Nacional Autónoma de México, con sede en: Hospital Infantil de México "Federico Gómez"
- Médico especialista en Nefrología Pediátrica del Centro Médico ABC, México.



Dedicado al Dr. José Juan Castillos



DR. JOSE CARLOS ROMO VAZQUEZ

JEFE DE DEPARTAMENTO
NEFROLOGIA PEDIATRICA
Hospital Infantil de México
Federico Gómez



Nefropatía Crónica del Injerto

- CONFLICTOS DE INTERES

- COLABORADOR:

- ASOPHARMA
 - ASTRA
 - ULTRAGENYX



*“LA NEFROPATIA CRONICA DEL INJERTO
INICIA EL MOMENTO EN EL QUE SE
DESPINZA LA ARTERIA EN EL INJERTO
RENAL”*

Introducción

A lo largo del tiempo se ha definido de diferentes maneras:

- Rechazo crónico
- Disfunción crónica del injerto
- **Nefropatía crónica del trasplante**
- Nefropatía crónica del injerto
- Enfermedad crónica del injerto
- Daño crónico del injerto o fibrosis intersticial, atrofia tubular sin evidencia de cualquier otra etiología específica

Definición

- **Progresivo descenso** del filtrado glomerular, a menudo asociado con proteinuria e hipertensión arterial.
- **6-12 meses del trasplante** y, a diferencia de la mayoría de los episodios de rechazo agudo, no responden a esteroides o incremento del nivel de inmunosupresión.
- **Histología** se caracteriza, fundamentalmente, por lesiones vasculares de tipo obliterante, acompañadas por fibrosis intersticial, atrofia tubular.

KDIGO

Enfermedad del trasplante renal en el que el diagnóstico es de **exclusión** y se caracteriza por un **progresivo** deterioro de la función renal, **no debido a recurrencia de la enfermedad de base u otras causas** .

Causas

Multifactorial:

- Factores **inmunológicos**, como la sensibilización previa, baja compatibilidad o episodios de rechazo agudo.
- **Subinmunosupresión → O mala calidad en la inmunosupresión**
- Edad del donante
- **Toxicidad** por inhibidores de la calcineurina
- **Hipertensión** crónica
- Trastornos metabólicos como la diabetes postrasplante
- Infecciones (ITU, Bk).

Factores Clínicos de Importancia

- Proteinuria de leve a moderada
- Elevación paulatina de la creatinina
- Hipertensión arterial

Histología

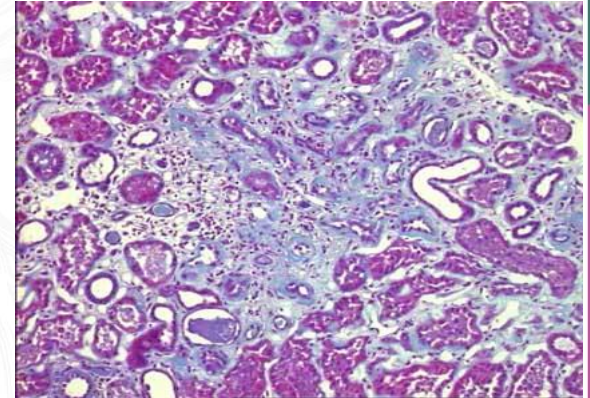
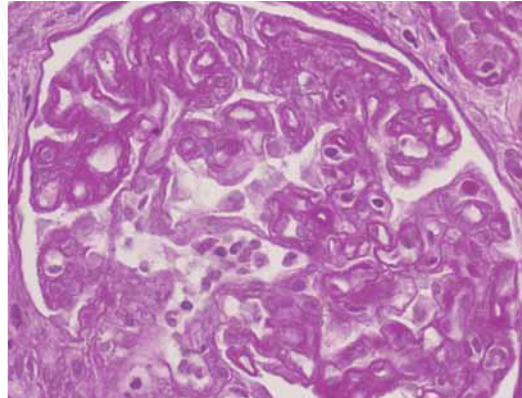
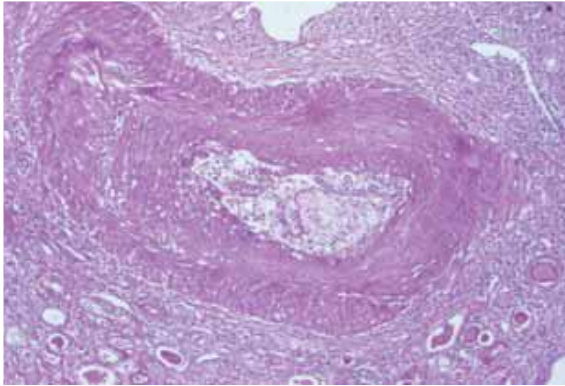
- Hialinosis arteriolar
- Cambios vasculares oclusivos
- Atrofia Tubular
- Esclerosis glomerular
- Infiltrado inflamatorio mononuclear
- *Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos (humoral)*
- *Rechazo crónico activo mediado por células T*

**Tabla I. Patología crónica del injerto sin evidencia de etiología conocida
(Banff, 2005 meeting report. *Am J Transplant* 2007; 7: 518-526)**

Grados:

- I. Fibrosis intersticial y atrofia tubular leve (< 25% de área cortical).
- II. Fibrosis intersticial y atrofia tubular moderada (26-50% de área cortical).
- III. Fibrosis y atrofia tubular severa (> 50%).

Puede ser incluida lesión vascular no específica (tipo arterioescleroso y/o vasculopatía hipertensiva) así como % de glomerulosclerosis).



Rechazo Humoral Crónico Activo

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el rechazo humoral crónico activo

1. Evidencia morfológica de daño tisular
Debe incluir al menos uno de las lesiones siguientes:
Glomerulopatía del trasplante (cg >0) (si no hay evidencia de microangiopatía trombótica crónica o glomerulonefritis. Esta definición incluye la presencia de cambios a nivel de la microscopía electrónica aunque no sean evidentes en el microscopio óptico (cg1a) Multilaminación de los capilares peritubulares evaluados mediante microscopía electrónica Fibrosis de la íntima de nueva aparición una vez excluidas otras causas
2. Evidencia de interacción actual o reciente de los anticuerpos con el endotelio
Debe incluir al menos uno de los siguientes
Deposición de C4d lineal en los capilares peritubulares mediante una técnica de inmunofluorescencia o parafina Inflamación moderada e la microcirculación ($[g + ptc] \geq 2$) in en ausencia de glomerulonefritis. Si existe rechazo celular, cambios borderline o infección la presencia de $ptc \geq 2$ exclusivamente, no es suficiente y g debe ser ≥ 1 Aumento de la expresión de genes asociados al diagnóstico de rechazo humoral
3. Evidencia serológica de la presencia de DSA contra antígenos HLA u otros antígenos
La presencia de C4d o de transcritos de rechazo humoral sugieren la presencia de anticuerpos aunque estos sean negativos.

Rechazo Humoral Crónico Activo

- La resencia de **C4d+** no es un criterio imprescindible para el diagnóstico de ABMR activo.
- Se puede clasificar los ABMR activos en **C4d+** y **C4d-**.
- Cuando C4d es negativo, se requiere al menos moderada inflamación microvascular .

Factores de Riesgo

- El grado de **histocompatibilidad**, tanto a nivel alélico como molecular, entre donante y receptor.
- Inflamación **subclínica** diagnosticada mediante una biopsia de protocolo
- **Rechazo celular**
- Exposición **inadecuada** a los fármacos inmunosupresores.

Toxicidad Calcineurínicos

- Debida principalmente a **hipoperfusión** causada por vasoconstricción de las arteriolas aferentes.
- Cada dosis es seguida por una **disminución transitoria** del flujo plasmático renal y de la tasa de filtración glomerular.
- Hay **incremento** en la resistencia preglomerular.
- **Incrementa** el tromboxano A2 y endotelina, **disminuye** la prostaglandina I2

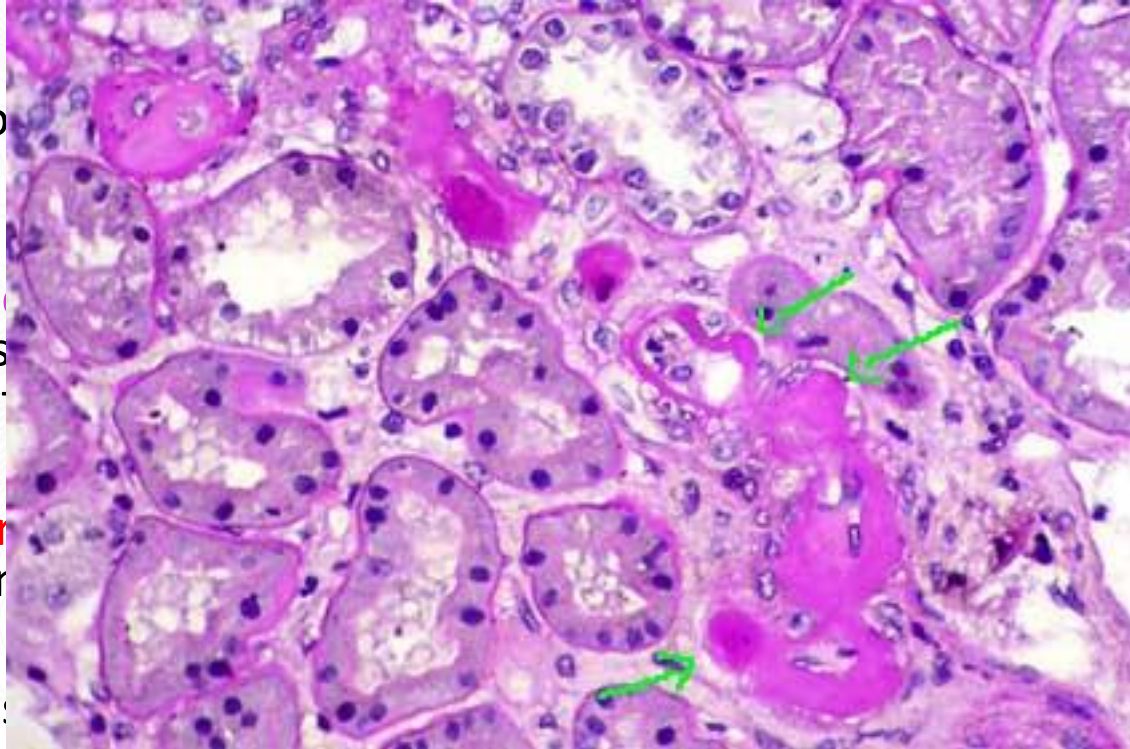
Tubulointerstitial Nefrosis

- Se relaciona con la lesión tubular.

- La **contracción** tubular lleva a la pérdida de la hialina arterial.

- La **glomerulonefritis** produce la lesión tubulointersticial.

- También puede ser consecuencia de microangiopatía trombótica.



cial y atrofia

arteriolares
nte lesión

lares,

en ser

Tratamiento

- **No se ha demostrado** hasta la fecha la eficacia de ningún tratamiento para el rechazo humoral crónico activo en ensayos clínicos bien diseñados
- **Rituximab** mejora la tasa de de filtrado glomerular en los pacientes con rechazo humoral crónico activo
- Anticuerpos monoclonales anti-CD38 (**daratumumab**)
- Inhibidor de la fracción C5 del complemento (**eculizumab**)

Tratamiento

- Anticuerpos monoclonales contra C1s
- Fármacos que interfieren en la vía de señalización interleucina 6 (**tocilizumab**)
- **Belatacept** a una estabilización de la función renal y a una disminución en la expresión de rechazo crónico mediado por anticuerpos.





Biomarcadores en AKI

Criterios Clínicos y Controversias reales

XIII Congreso Dominicano de Nefrología, XXII Curso Dominico Español y 2da Reunión Cleveland Clinic y IV Jornada de Nefrología Pediátrica”.

Felipe Cavagnaro

Depto. Pediatría

Clínica Alemana de Santiago, Chile

Sin conflictos de Interés

AKI pediátrico: criterios de clasificación

Table 1
Acute kidney injury classification criteria

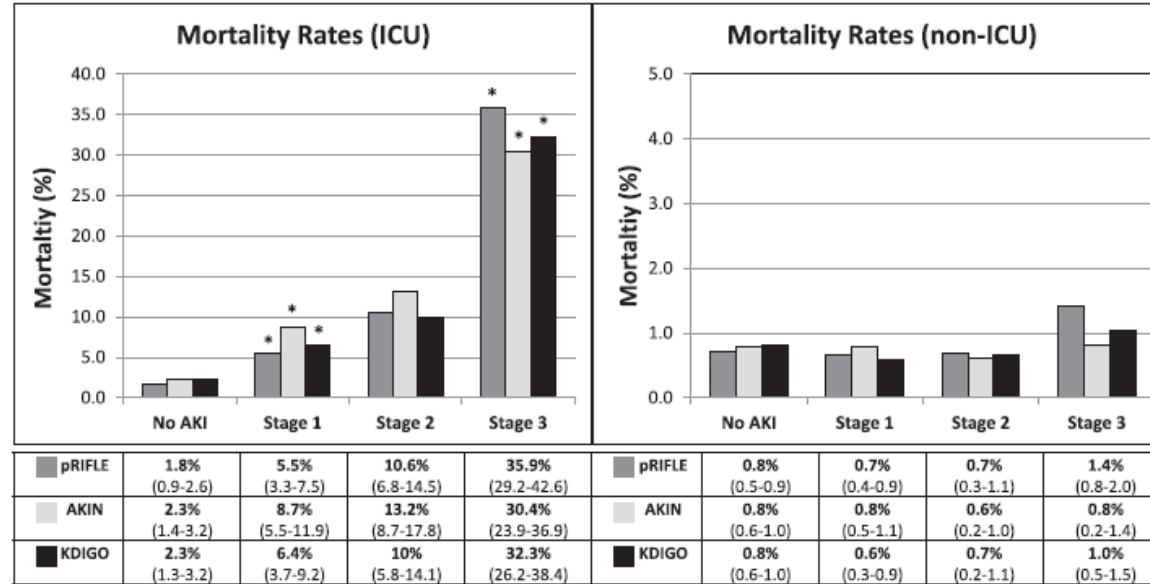
pRIFLE Criteria ⁷			AKIN Criteria ⁹			KDIGO Criteria ¹³		
Stage	SCr-Based	Urine Output	Stage	SCr-Based	Urine Output	Stage	SCr-Based	Urine Output
Risk	>25% eCr decrease	<0.5 mL/kg/h for 8 h	I	SCr increase ≥ 0.3 mg/dL OR 150%–200% in ≤ 48 h	<0.5 mL/kg/h for 8 h	I	SCr increase ≥ 0.3 mg/dL in 48 h OR 1.5–1.9 times	<0.5 mL/kg/h for 6–12 h
Injury	>50% eCr decrease	<0.5 mL/kg/h for 16 h	II	SCr increase 200%–300%	<0.5 mL/kg/h for 16 h	II	SCr increase 2.0–2.9 times	<0.5 mL/kg/h for 12 h
Failure	>75% eCr decrease OR eCr <35 mL/min/1.73 m ²	<0.5 mL/kg/h for 24 h OR <0.3 mL/kg/h for 12 h	III	SCr increase 200%–300% OR SCr >4.0 mg/dL	<0.5 mL/kg/h for 24 h OR <0.3 mL/kg/h for 12 h	III	SCr ≥ 3.0 increase OR SCr > 4.0 mg/dL OR if <18 y of age then eCr <35 mL/min/1.73 m ²	<0.5 mL/kg/h for 24 h OR <0.3 mL/kg/h for 12 h

sCr + UO (función, no daño)

AKI in Hospitalized Children: Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO Definitions

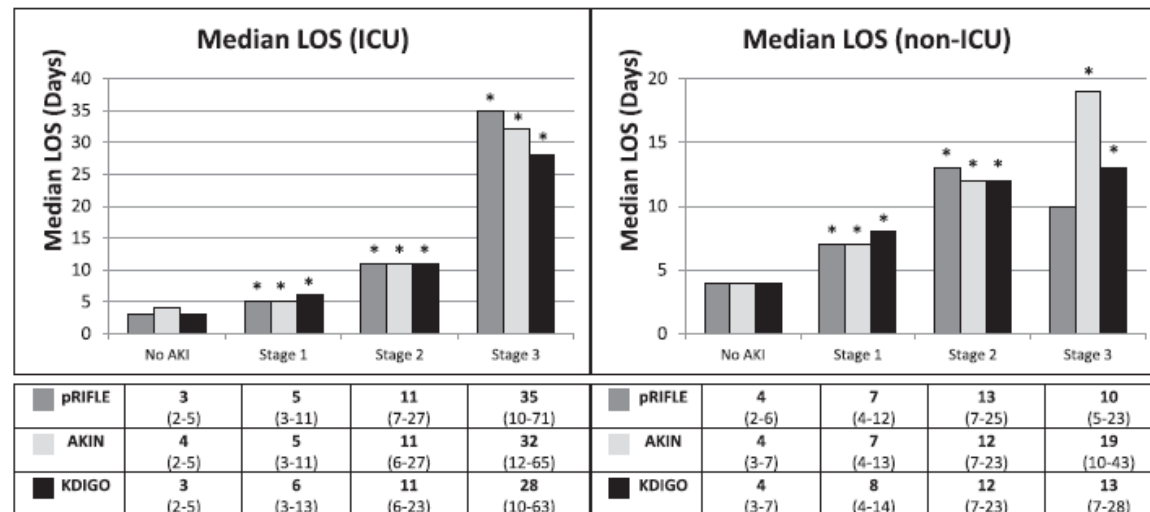
Scott M. Sutherland,* John J. Byrnes,[†] Manish Kothari,[†] Christopher A. Longhurst,* Sanjeev Dutta,* Pablo Garcia,[‡] and Stuart L. Goldstein[‡]

A



- A > severidad AKI > mortalidad
- A > severidad AKI > tpo. hospitalización

B



Conclusiones:

- Disparidad en etapificación entre las 3 clasificaciones
- pRIFLE: más sensitivo
- AKIN: más selectivo
- KDIGO: intermedio entre pRIFLE and AKIN (y puede aplicarse en niños y adultos)

AKI: Definiciones (e incertezas)

Creatinina sérica elevada

- Valor pre mórbido?
- Mala relación con VFG real (esp. ↑↑ VFG)
- Depende de masa muscular (cambiante) o dieta
- Drogas que alteran biocinética.
- Se desconoce *Reserva Funcional Renal*
- Volumen de distribución

Débito urinario bajo

- AKI no oligúricas
- AKI poliúricas post obstructivas o NTA
- Uso de diuréticos
- !! No se consigna !!



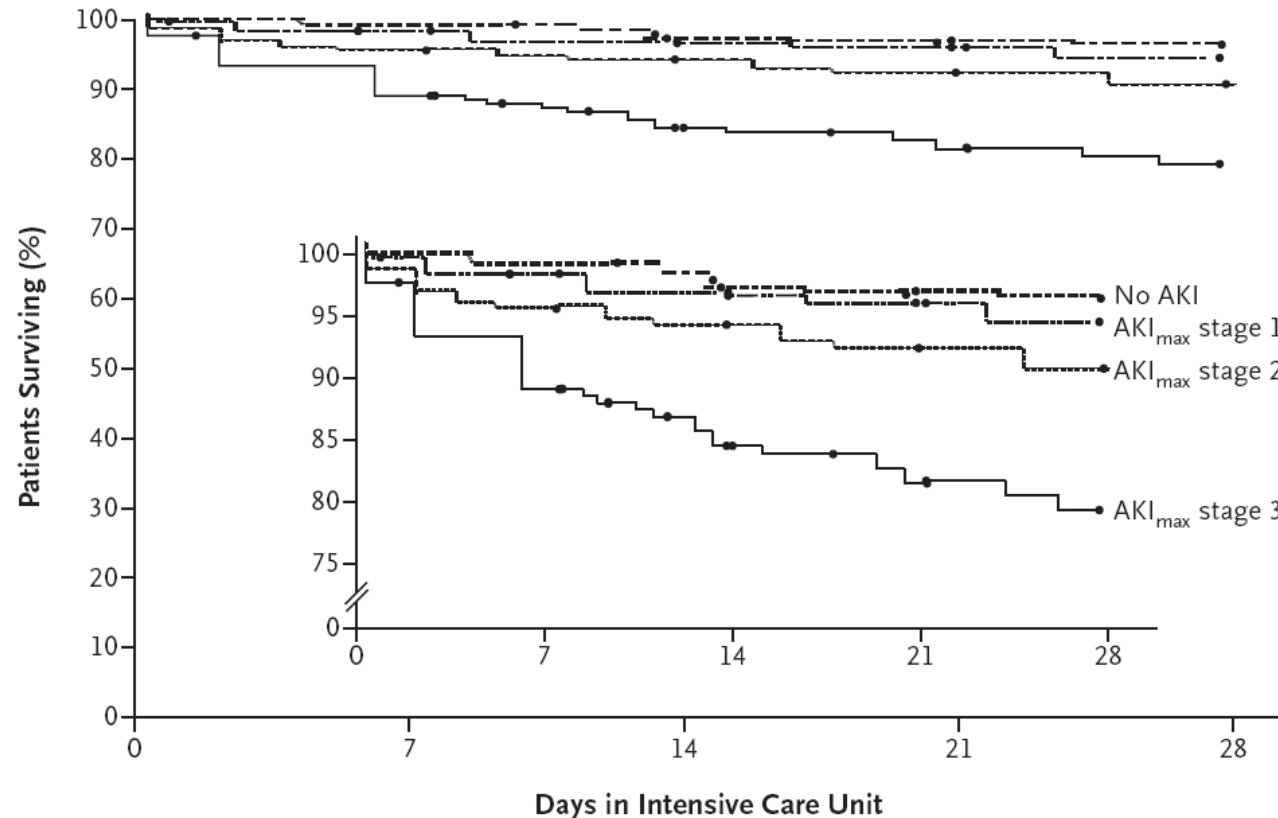
Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults

NEJM, 2016

Ahmad Kaddourah, M.D., Rajit K. Basu, M.D., Sean M. Bagshaw, M.D.,
and Stuart L. Goldstein, M.D., for the AWARE Investigators*

5.000 niños y adolescentes

	P Value		
	vs. No AKI	vs. AKI _{max} Stage 1	vs. AKI _{max} Stage 2
No AKI	—	—	—
AKI _{max} Stage 1	0.32	—	—
AKI _{max} Stage 2	0.02	0.18	—
AKI _{max} Stage 3	<0.001	<0.001	<0.001

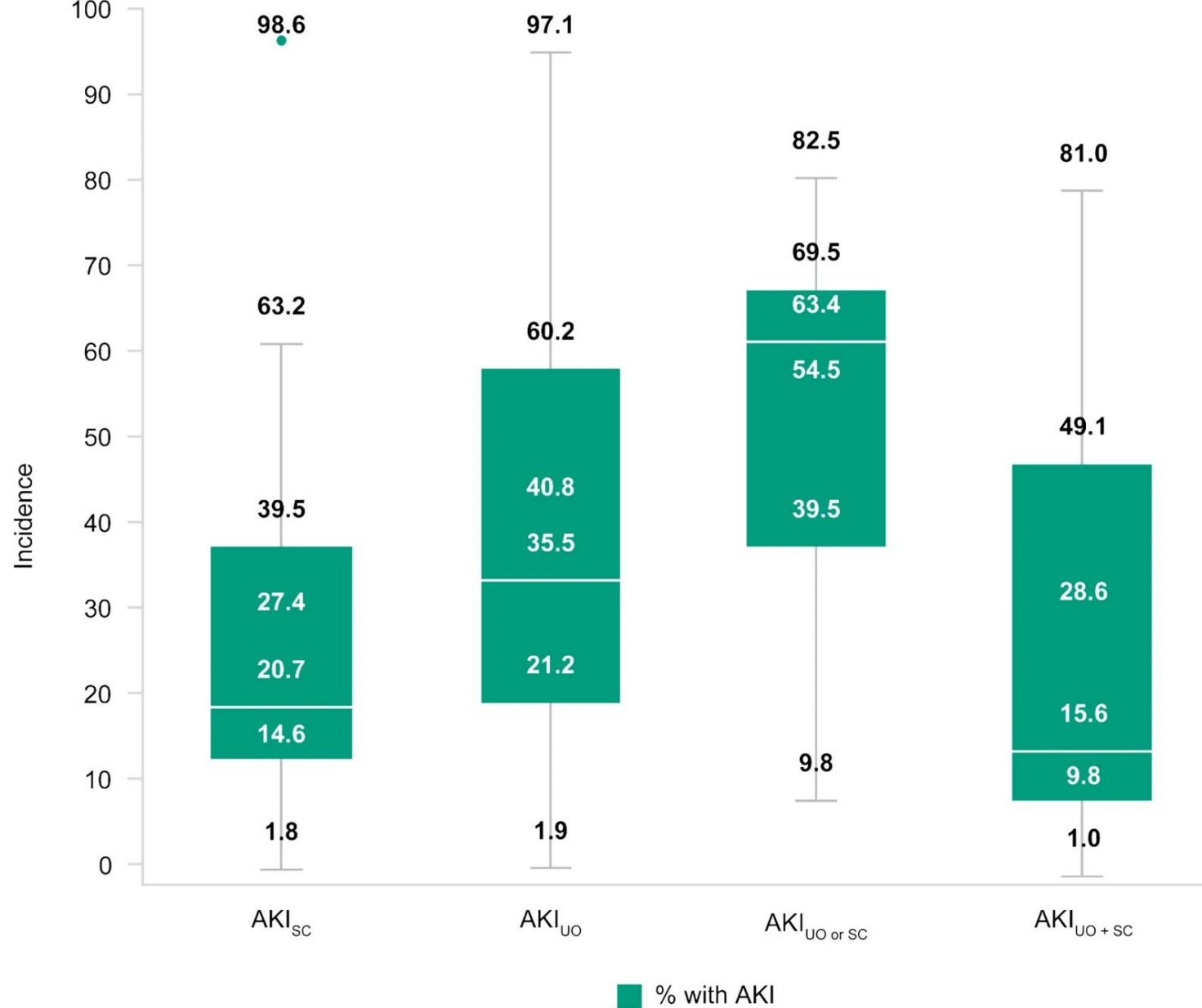


**DU fue mejor predictor
de necesidad de diálisis y
mortalidad que la creatinina**



Urine Output Assessment in Acute Kidney Injury: The Cheapest and Most Impactful Biomarker

Stuart L. Goldstein^{1,2*}



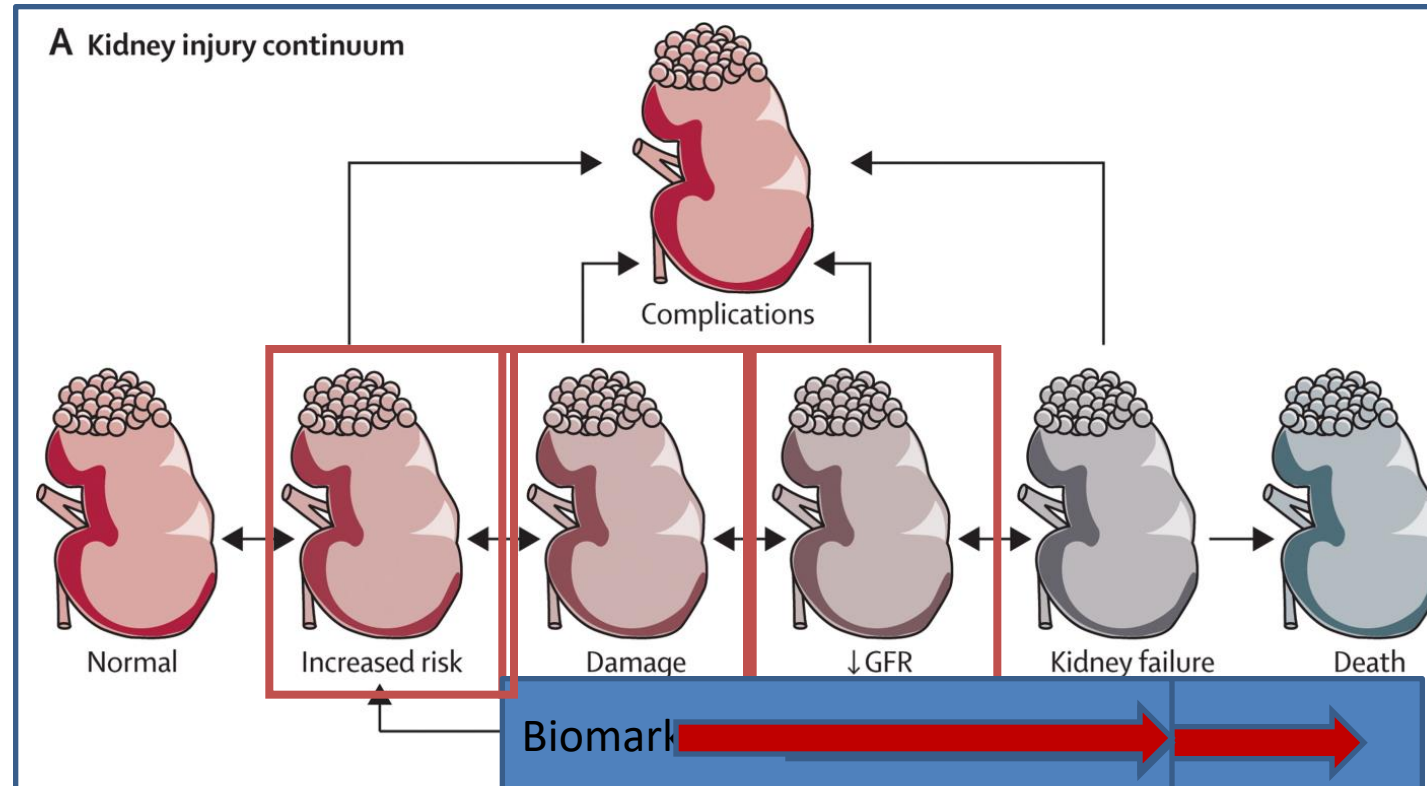
N studies* (Sample size); median (IQR)					
N=46	21%	N=44	36%	N=30	63%
(112,753)	(15%-40%)	(106,670)	(21%-60%)	(94,313)	(40%-70%)
				N=9	16%
				(8,192)	(10%-49%)

AKI: un continuo

Early Recognition

Early Treatment

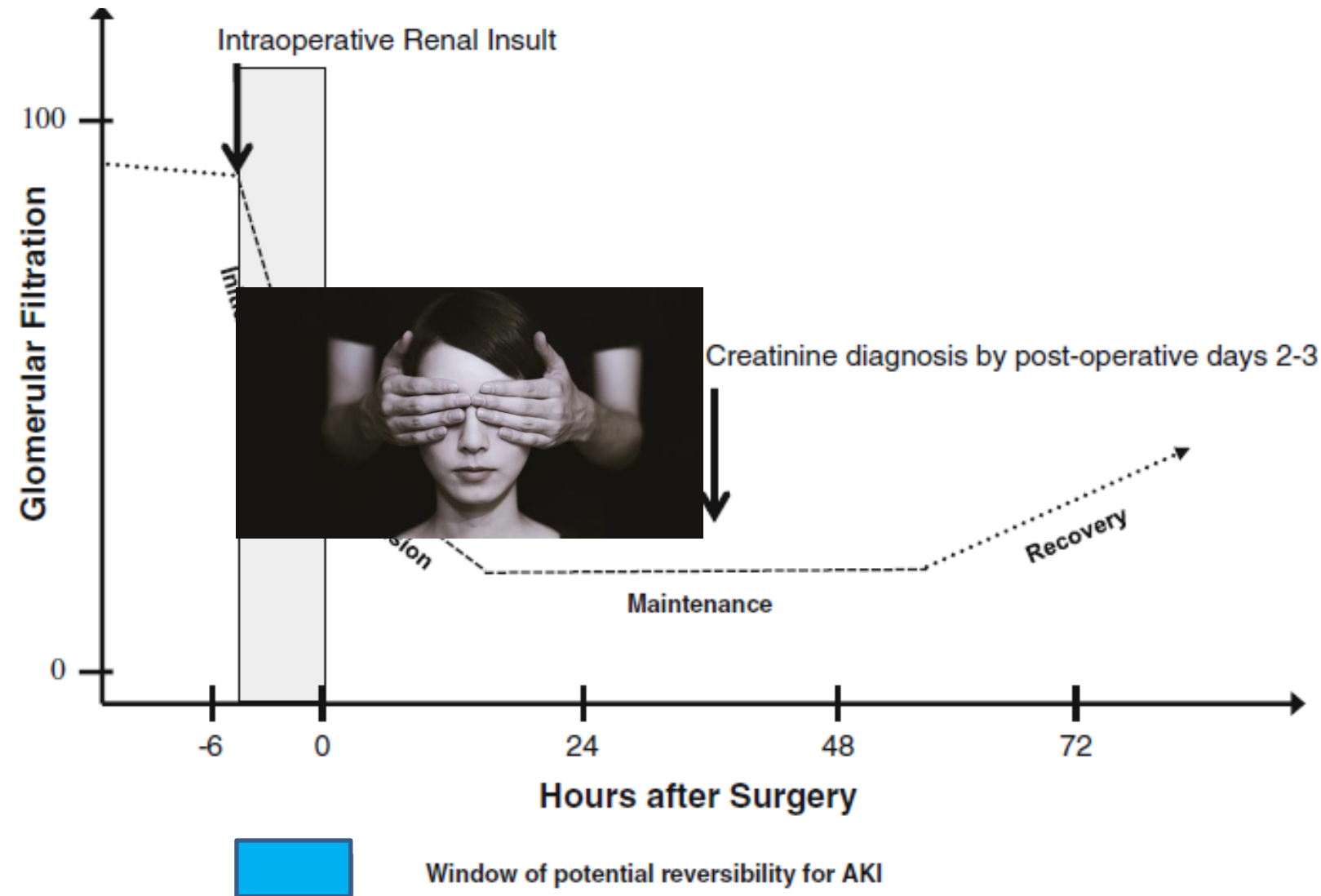
Early Recovery



Cortesía de Stu Goldstein

Proteomics in acute kidney injury—current status and future promise

Julie Ho • Allison Dart • Claudio Rigatto



Necesidad de Diagnóstico precoz de AKI

- Algunos daños renales iniciales son frecuentemente reversibles
- Hay una correlación directa entre duración del daño y mortalidad
- Daño sub-clínico aumenta el riesgo de mortalidad y morbilidad
- Diagnóstico precoz permite iniciar un manejo efectivo a tiempo (y evitar nefrotoxicidad...)

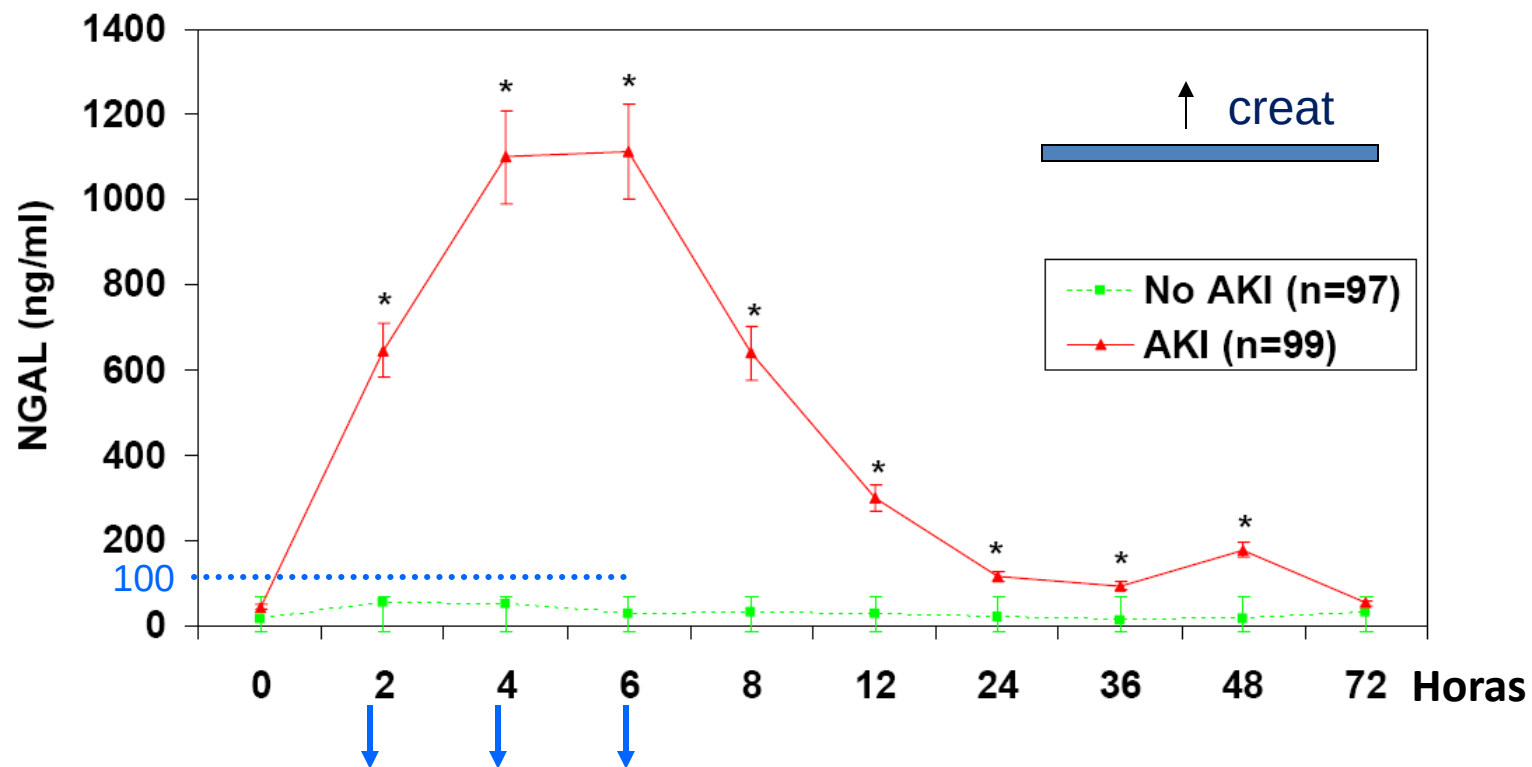


¿Para qué nos sirve predecir AKI severo?

- Manejo de volumen más conservador
- Inicio precoz de apoyo con drogas vasoactivas
- Monitoreo cuidadoso de medicamentos nefrotóxicos
- Considerar inicio precoz de TRRA
- Transferir al paciente a un centro de mayor complejidad



NGAL urinario en BCP: Estudio Longitudinal



Sensitivity	0.82	0.91	0.89
Specificity	0.90	0.91	0.95
AUC	0.95	0.96	0.98

*NGAL: un excelente biomarcador
precoz para predecir AKI*

100 niños admitidos
en PICU para VM

U NGAL

35% AKI (pRIFLE)

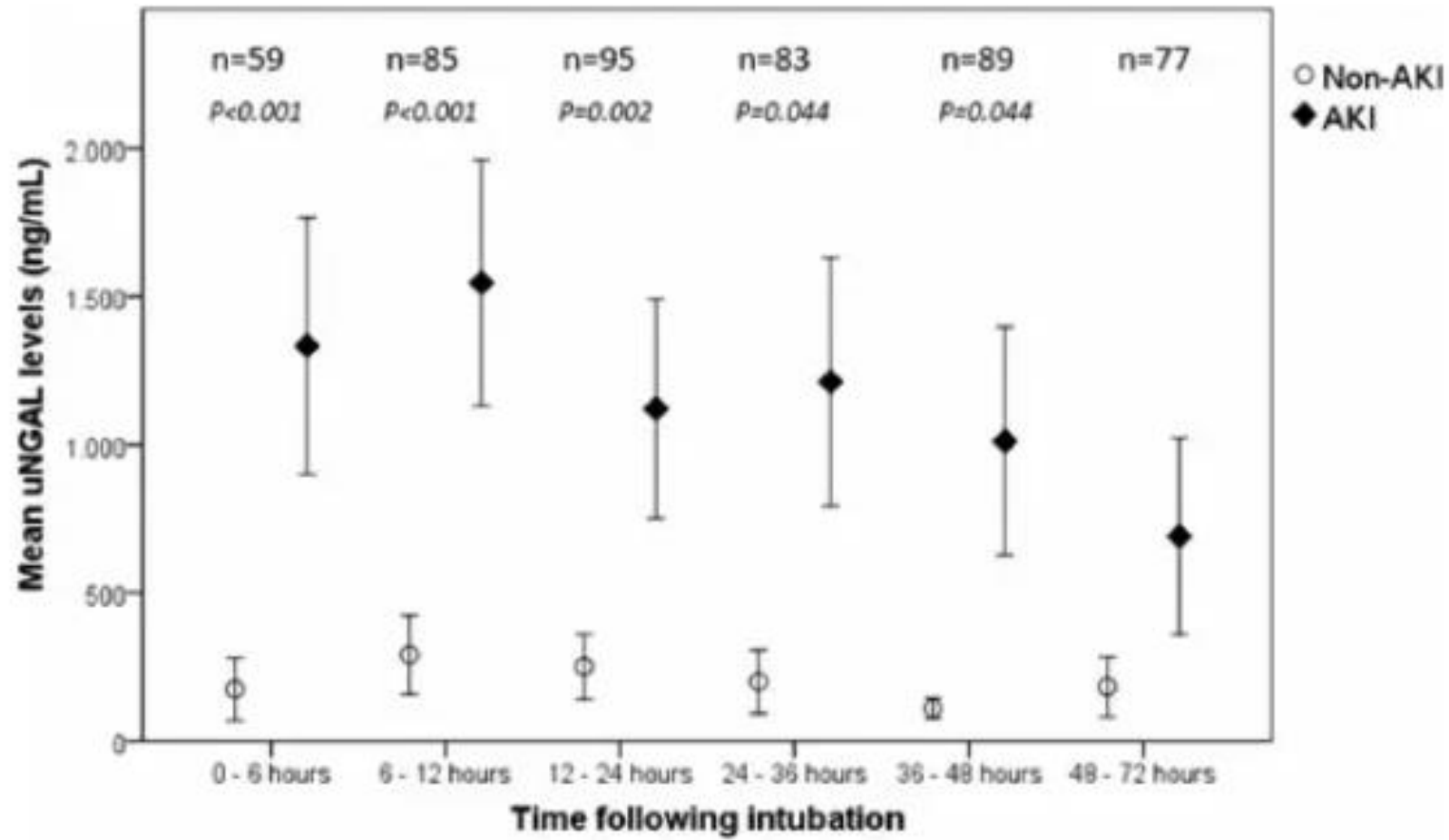


Table 1: List of biomarkers for detecting renal injury

Proximal tubule	Glomerulus	Preinjury biomarkers
- Albumin - IL-18 - GST-α (urinary) - Clusterin - Cystatin C (urinary) - KIM-1 α-1 Microglobulin β-2 Microglobulin - NGAL - HGF - Netrin-1 - Osteopontin - NHE-3 - Cyr61 - L-FABP - Exosomal fetuin-A - NAG - RBP - NHE-3	- Albumin - Total protein α-1 Microglobulin β-2 Microglobulin - Cystatin C (urinary) Loop of Henle - Osteopontin - NHE-3 Distal tubules - GST-μ/π - NGAL - Osteopontin - Clusterin - H-FABP - Calbindin D-28 Collecting duct - Calbindin D-28	- IGFBP-7 @ - TIMP-2 @ - DKK1-4 (DKK-3)* (serum, urinary) - Hemojuvelin (HJV) (urinary) - Micro-RNAs (U) (urinary) - Wnt (serum, urinary) Others - Cytochrome-C (urinary) - Epidermal growth factor (urinary) - Malondialdehyde (urinary)

Lista sigue aumentando

DKK-3, Dickkopf-3, *DKK-3 is used most commonly, NHE-3, Na^+/H^+ exchanger isoform 3; NAG, *N*-acetyl-beta-D-glucosaminidase; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; RBP, retinol-binding protein; Cyr 61, cysteine-rich 61; IL-18, interleukin 18; GST- α , glutathione S-transferase- α ; HGF, hepatocyte growth factor; L-FABP, L-type fatty acid-binding protein; IGFBP-7, insulin-like growth factor-binding protein-7; TIMP-2, tissue inhibitor of metalloproteinase 2; @ [IGFBP-7] $\times$ [TIMP-2] are always used together and are marketed as such; H-FABP, heart fatty acid-binding protein

Endothelial cell

Podocytes

Epithelial cell

Function biomarkers

Urea/BUN
Creatinine
Cystatin C

Glomerulus



Tubule



FE of solutes
 NH_4/NH_3
Glucosuria
Uromodulin
 $\alpha 1$ -microglobulin

Injury biomarkers

Proteinuria
Hematuria

Podocalyxin
Nephrin
Podocin
CR1
CD80
Synaptopodin
GLEPP-1
Mandin
 $\alpha 3$ integrin
CD59
WT1

Kim-1
NGAL
L-FABP
IGFBP-7 and TIMP-2
IL-18
MCP-1
EGF
FGF 23
CCL-14
CHI3L1
PIINP

Biomarkers of AKI: A Review of Mechanistic Relevance and Potential Therapeutic Implications

Joseph L. Alge* and John M. Arthur*[†]

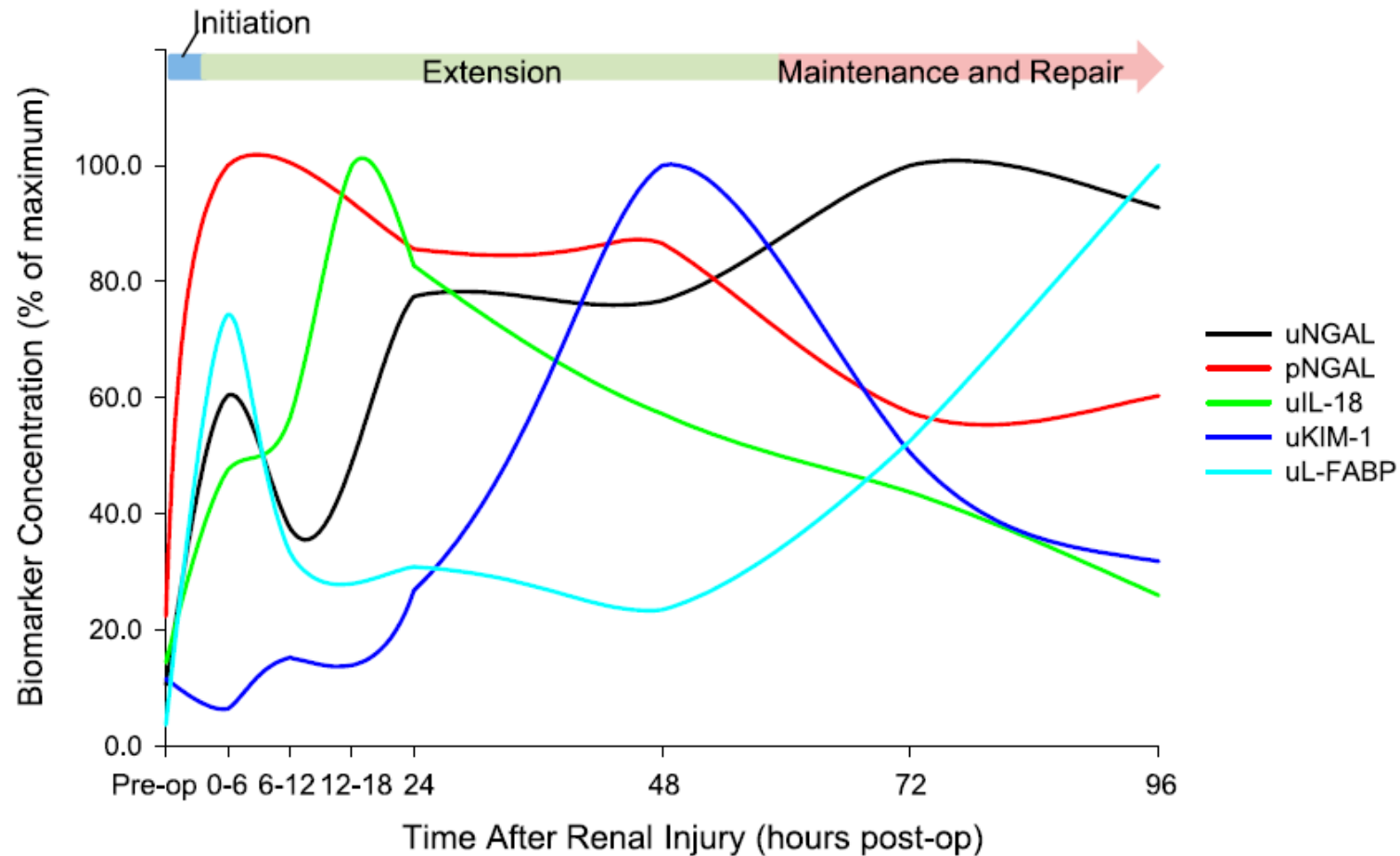
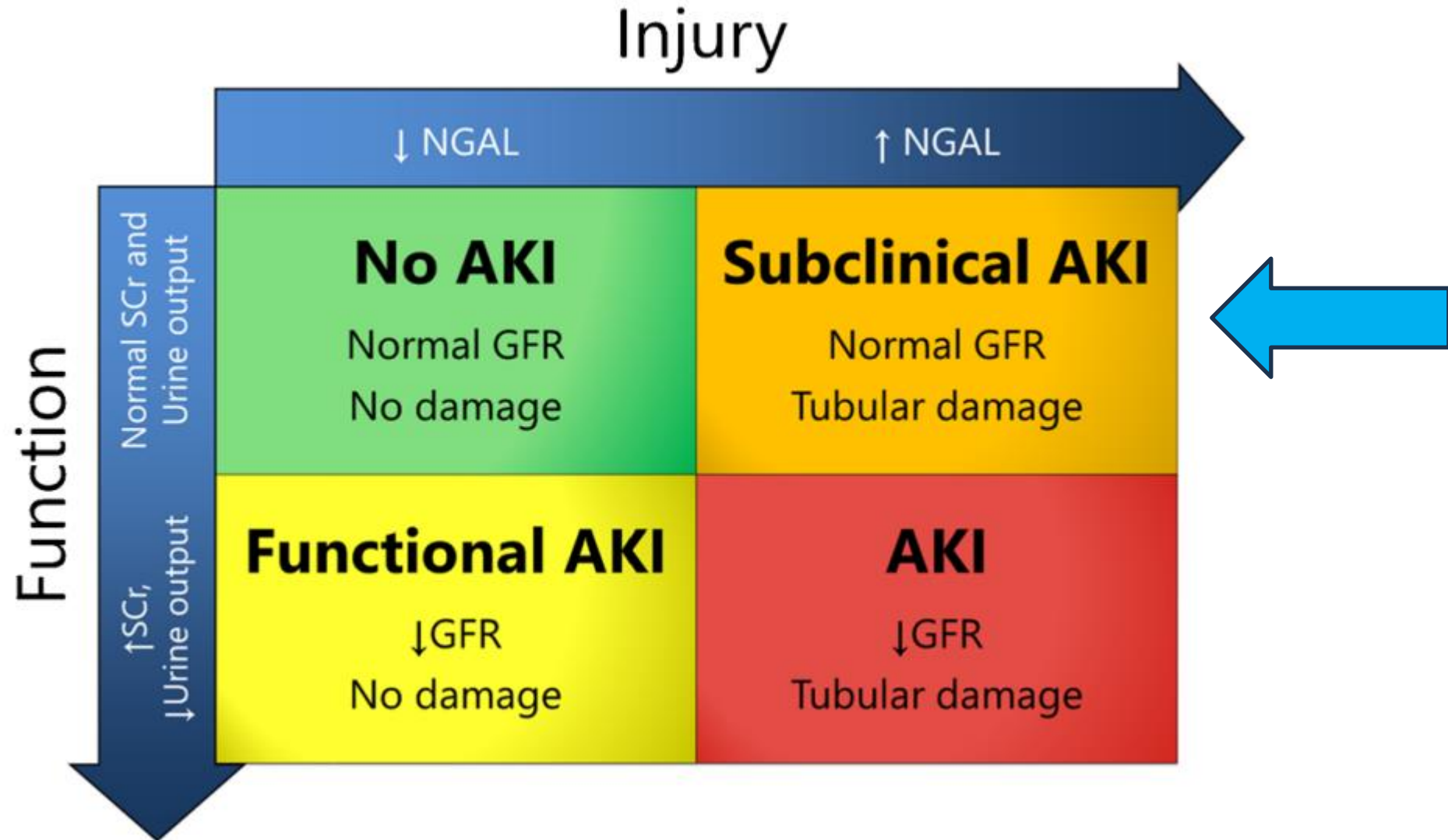


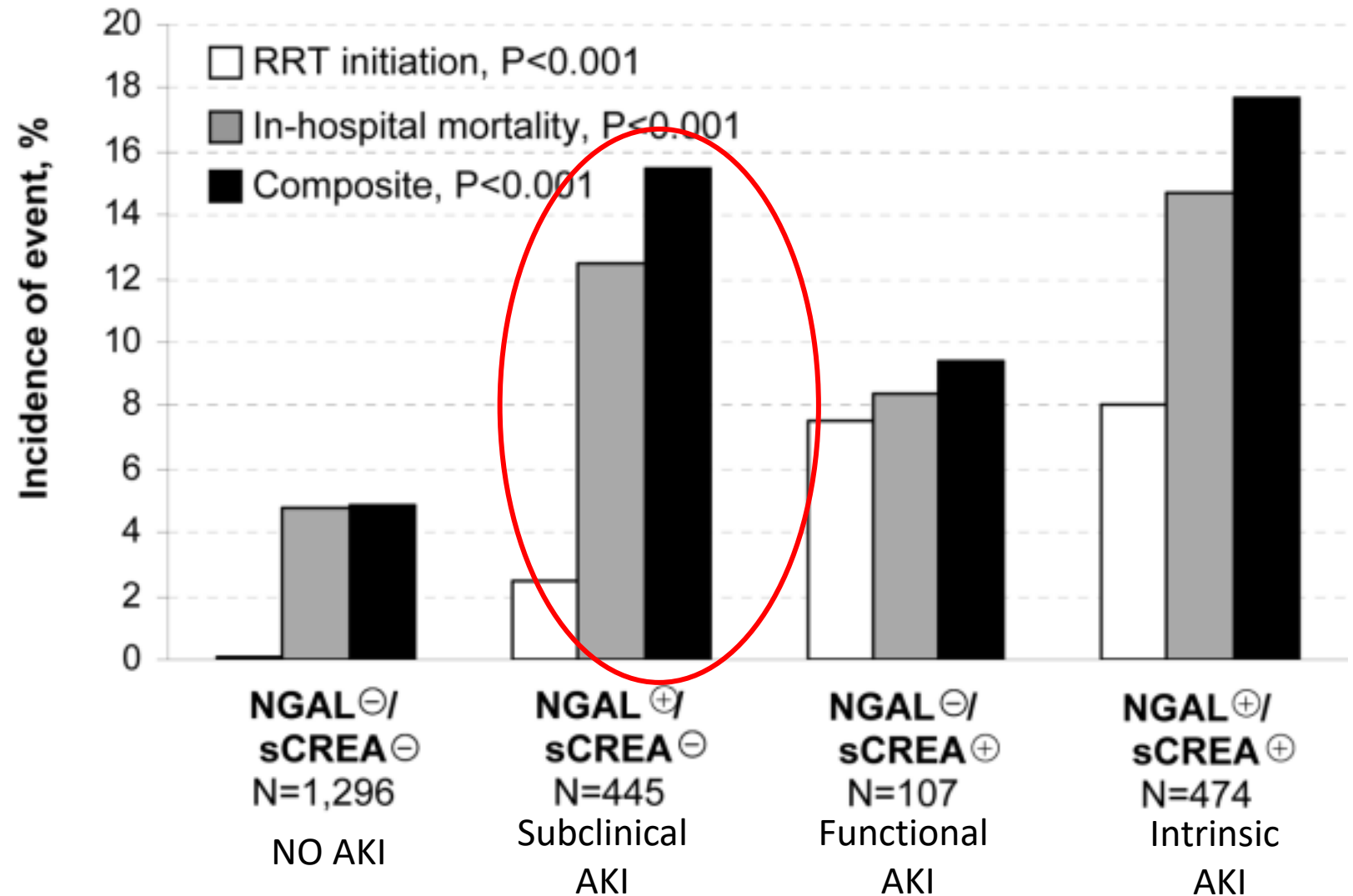
Table 2 Summary of commercially available biomarkers for AKI management

	Serum Cystatin C	Urine NGAL	Urine TIMP-2*IGFBP7
Molecular Origin	Protease produced by all nucleated cells, freely filtered and reabsorbed by the proximal tubule	Lipocalin rapidly induced and secreted by distal tubular epithelial cells following injury	G1 cell-cycle arrest proteins secreted by systemic and renal tubular cells
Indicator of	Glomerular filtration rate	Structural damage	Cellular stress
Clinical Use	GFR estimation, more accurate than SCr in certain conditions (<i>e.g.</i> , low muscle mass, children, CKD)	Functional <i>vs.</i> intrinsic AKI distinction. Predicts severe AKI and worse outcome in high-risk/critically ill patients	Predicts AKI early after injurious exposure and worse outcome in critically ill patients
Example	Medication adjustment in medically complex children. Recognition of underlying CKD before chemotherapy initiation in muscle wasted children.	Rising SCr in a child with gastroenteritis and concomitant nephrotoxic exposure	Screening after cardiac surgery for identification of patients requiring application of KDIGO preventive guidelines
Advantages	Levels largely unaffected by age, gender, muscle mass, diet, or tubular secretion; standardized laboratory test	Standardized laboratory test for real-time quantitative measurement to follow clinical evolution of AKI	Proprietary equipment and test for detection of AKI earlier than functional markers
Limitations	Hyperthyroidism and steroid use (elevated levels), Hypothyroidism (reduced levels)	Sepsis, CKD, and urinary tract infections can increase urinary levels (but not as high as in intrinsic AKI)	Delayed rise compared to other markers; early peak (~4 h) after injury may be missed if no ongoing injury



AKI Subclínico

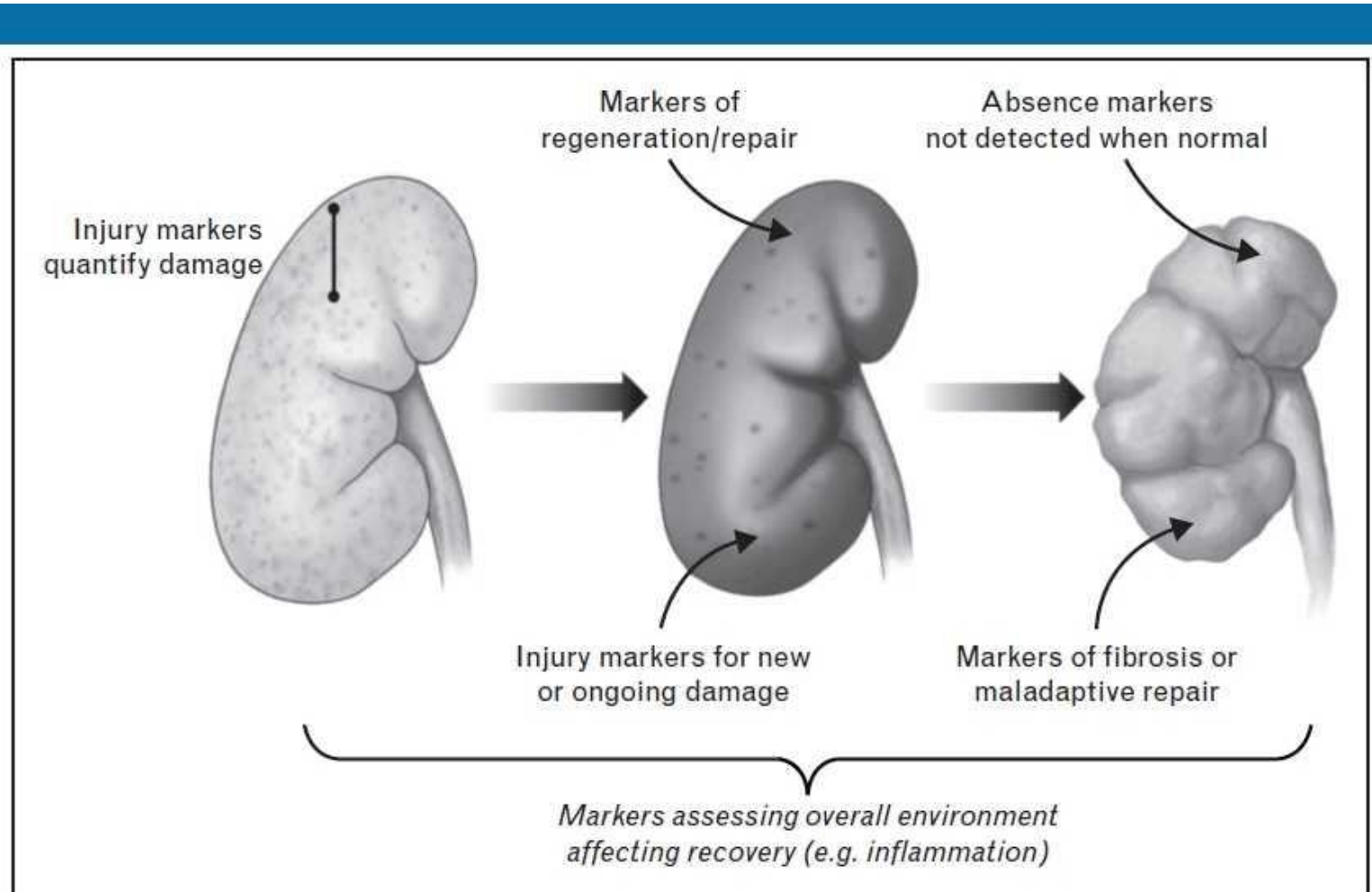
2,322 pacientes (adultos y niños)
Síndrome cardiorenal tipo 1
10 estudios observacionales
prospectivos de NGAL.

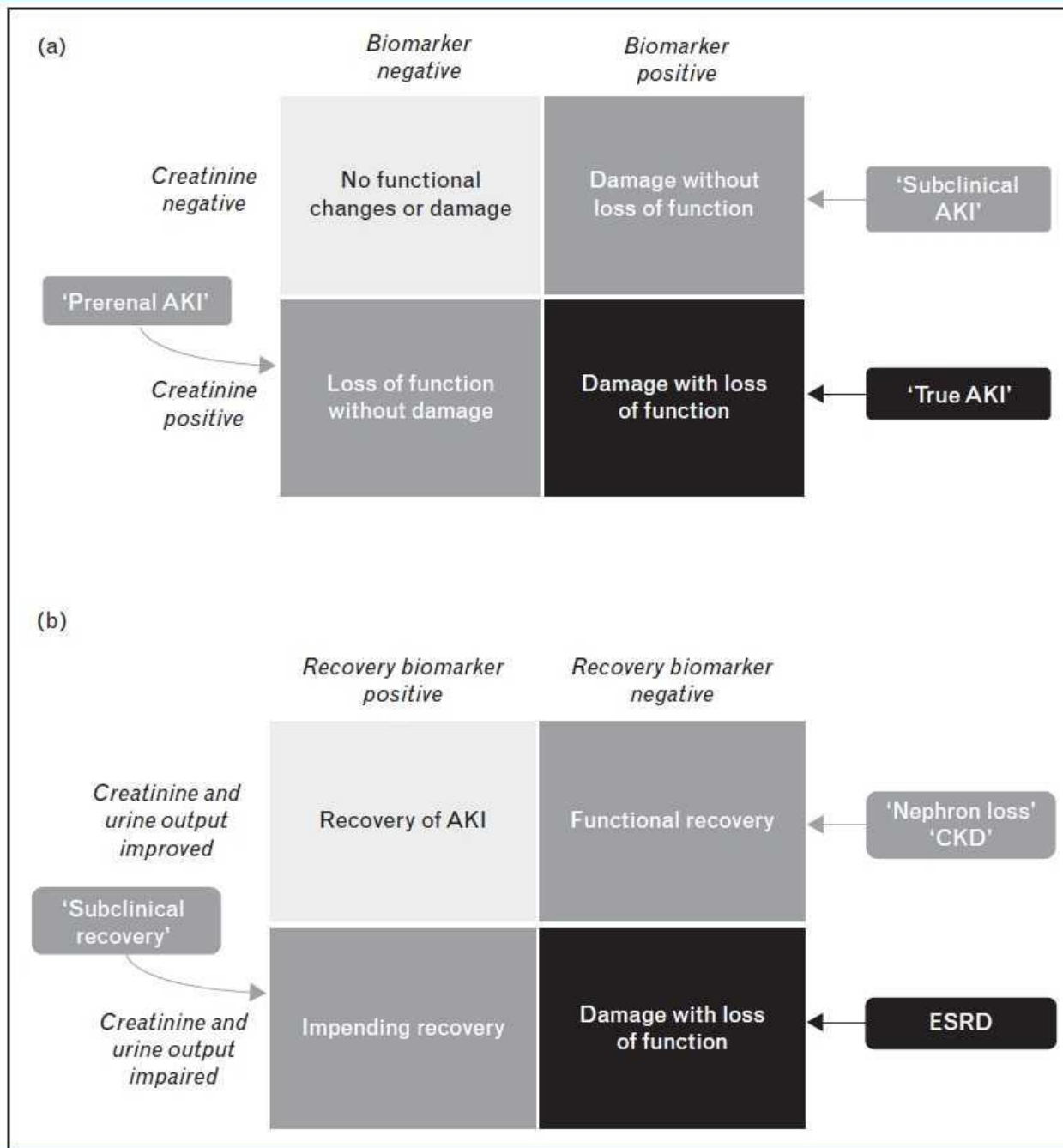


Novel Biomarkers Indicating Repair or Progression After Acute Kidney Injury

Kianoush Kashani, John A. Kellum

Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015;24(1):21-27.





(a) Incorporation of injury and functional markers of acute kidney injury (AKI): a new conceptual framework for acute kidney injury [21].
 (b) Incorporation of recovery and functional markers of renal recovery: a new conceptual framework for renal recovery [21]. CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease

Angina cardíaca duele



!! AKI no
duele !!



Índice de Angina Renal (RAI)

Renal angina index (RAI)

Risk strata

Risk criteria	Score
ICU admission	1
Solid organ or stem cell transplantation	3
Mechanical ventilation vasoactive support	5

Injury strata

SCr/baseline	% FO accumulation	Score
Decreased or no change	< 5%	1
> 1x – 1.49x	5–10%	2
1.5x – 1.99x	10–15%	4
≥ 2x	> 15%	8

Risk × injury
Scores: 1–40

Renal angina fulfilled with RAI ≥ 8

Incorporation of Biomarkers with the Renal Angina Index for Prediction of Severe AKI in Critically Ill Children

Rajit K. Basu,^{*†‡§} Yu Wang,[†] Hector R. Wong,^{†‡} Lakhmir S. Chawla,^{||} Derek S. Wheeler,^{*†‡} and Stuart L. Goldstein^{*†¶}

RENAL ANGINA = RISK OF AKI * SIGNS OF INJURY

RISK

Study	Patients	AKI Incidence
Schneider et al	PICU Admissions	4.5-10%
Michael et al.	Stem Cell Transplantation	11-21%
Akcan-Arikan et al.	Ventilation and Inotropy	> 50%

Table 2. Demographics of cohort versus fulfillment of renal angina

INJURY

Study	Outcomes
Foland	1.78 OR death for each 10% FO
Goldstein (ppCRRT)	Survival: <20% = 58%, >20% = 40%
Sutherland (ppCRRT)	OR death 8.5 for > 20% FO

Table 1. Demographics of cohort versus fulfillment of renal angina

Table 3. Predictors of day 3 AKI using multivariable logistic regression

Variable	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P Value
Renal angina	1.09 (1.06 to 1.13)	<0.001
Age	1.19 (1.03 to 1.37)	0.02
PRISM-II	1.02 (0.98 to 1.07)	0.30

Renal angina score (by RAI ≥ 8) is an independent predictor of day 3 AKI, whereas PRISM-II score is not (odds ratio for PRISM-II crosses boundary of 1.0). RAI, renal angina index.

Incorporation of Biomarkers with the Renal Angina Index for Prediction of Severe AKI in Critically Ill Children

Clin J Am Soc Nephrol 9: 654–662, April, 2014

Rajit K. Basu,^{*†§} Yu Wang,[†] Hector R. Wong,^{†‡} Lakhmir S. Chawla,^{||} Derek S. Wheeler,^{*†‡} and Stuart L. Goldstein^{*†¶}

Table 4. Performance of the RAI and serum biomarkers for prediction of subsequent severe AKI

Test	RAI	NGAL	MMP-8	Ela-2
Sensitivity	93 (76 to 99)	90 (72 to 97)	86 (69 to 95)	90 (73 to 97)
Specificity	36 (33 to 37)	34 (28 to 42)	33 (30 to 34)	44 (42 to 46)
PPV	18 (15 to 19)	18 (12 to 25)	16 (13 to 18)	20 (16 to 21)
NPV	97 (90 to 99)	97 (87 to 99)	94 (87 to 98)	97 (91 to 99)
AUC-ROC	0.80 (0.75 to 0.86)	0.72 (0.63 to 0.82)	0.68 (0.59 to 0.78)	0.72 (0.62 to 0.82)

Data are presented as the percentage (95% confidence interval). A RAI score of ≥ 8 is considered fulfillment of renal angina. The fulfillment of renal angina on day 0 was compared with the presence of AKI on day 3 of admission for the sensitivity, specificity, PPV, and NPV. The absolute value of the RAI (range, 1–40) was used to derive the AUC-ROC.

Table 6. Inclusion of biomarkers increases the predictive performance of the RAI

Model	AUC	Increase in AUC (95% Confidence Interval)	P Value	AIC
RAI	0.80			135.39
RAI+NGAL	0.85	0.05 (0.01 to 0.09)	0.01	132.77
RAI+MMP-8	0.84	0.04 (0.001 to 0.07)	0.04	133.23
RAI+Ela-2	0.87	0.06 (0.01 to 0.12)	0.03	125.14
RAI+NGAL+MMP-8	0.86	0.06 (0.01 to 0.11)	0.03	128.97
RAI+NGAL+Ela-2	0.88	0.07 (0.01 to 0.14)	0.02	123.45
RAI+MMP-8+Ela-2	0.87	0.06 (0.01 to 0.12)	0.03	126.93

The prediction model of the RAI for day 3 AKI was used as the reference model for evaluating the models incorporating biomarkers NGAL, MMP-8, and Ela-2 individually and in combination. The AUC (c-statistic) and the Akaike information criterion (AIC) were calculated for each model.

Derivation and Validation of an Optimal Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Cutoff to Predict Stage 2 or 3 Acute Kidney Injury in Critically Ill Children

Methods



United States of America



90 days to 22 years old



ICU Admission

- Mechanical ventilation
- Vasoactive medication
- Solid Organ Transplant
- BM or Stem Cell Transplant
- Hypotension

Derivation Cohort
EARNEST Study
203 participants

uNGAL cut-off
125 ng/mL

Validation Cohort **GUIDANCE Study**

AUC-ROC

0.83

Sensitivity

72.3%

Positive
Predictive
Value

34.7%

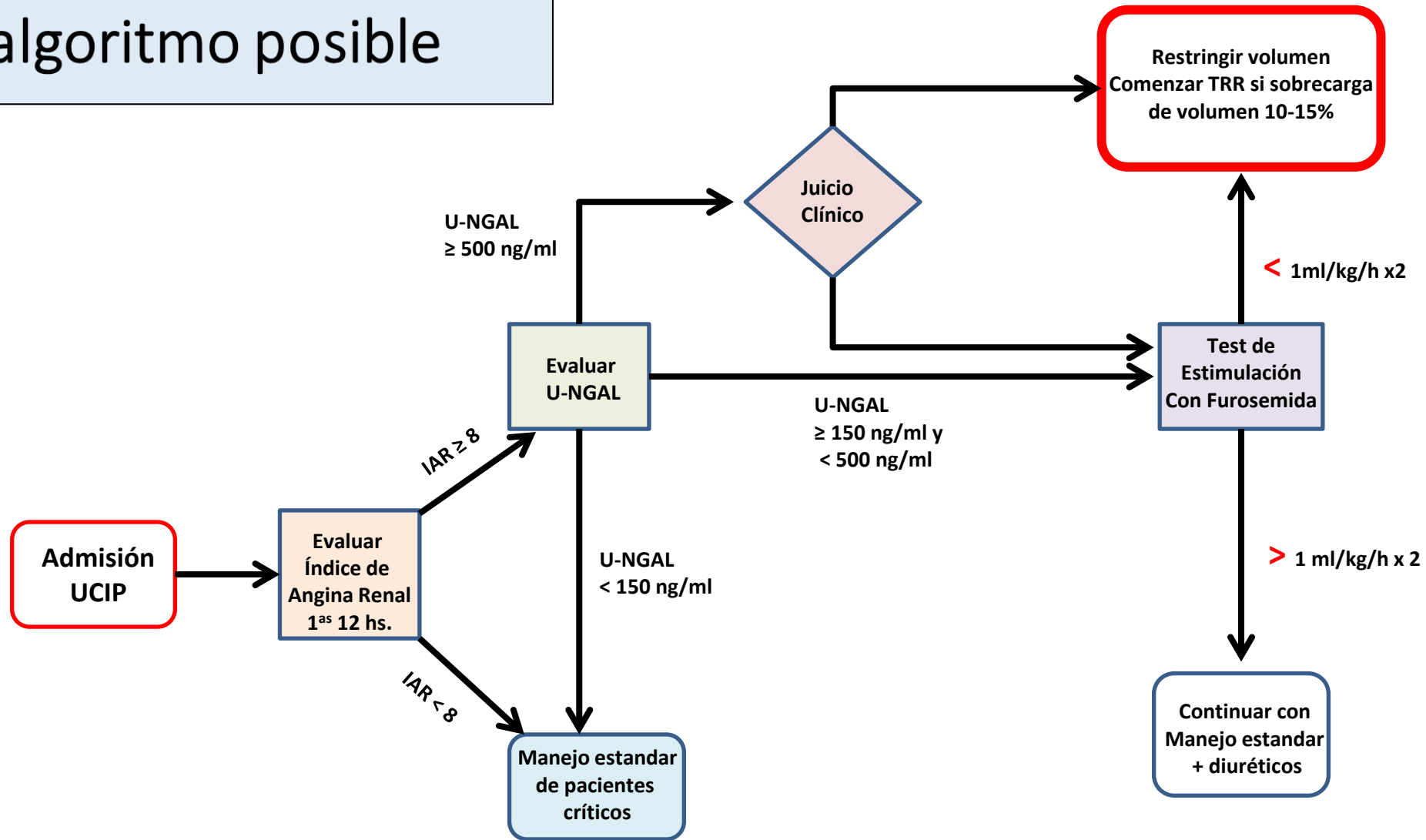
Specificity

86.3%

Negative
Predictive
Value

96.9%

Un algoritmo posible



Real-Time Acute Kidney Injury Risk Stratification – Biomarker Directed Fluid Management Improves Outcomes in Critically Ill Children and Young Adults



TAKING FOCUS 2 (TF2)



- ✓ AKI risk (RAI + uNGAL)
- ✓ Patient fluid accumulation

leads to



- ✓ Personalized fluid management
- ✓ CRRT initiation



286 pediatric patients
304 ICU RAI+ admissions
178 received CRRT



Observation period
2014 – 2021

Outcomes after TF2 initiation



Median time from ICU admission to CRRT initiation
2 days shorter ($p < 0.002$)



>15% pre-CRRT fluid accumulation rate was lower ($p < 0.02$)



ICU length of stay after CRRT discontinuation were 6 days shorter for CRRT survivors ($p < 0.02$)



Total ICU length of stay were 11 days shorter for CRRT survivors ($p < 0.02$)



Survival rates to ICU discharge after CRRT discontinuation were higher ($p = 0.001$)



\$12,500 healthcare cost savings per CRRT patient treated

CRRT, continuous renal replacement therapy; AKI, acute kidney injury; ICU, intensive care; RAI, Renal Angina Index; uNGAL, urinary biomarker neutrophil gelatinase-associated lipocalin

Furosemide stress test to predict acute kidney injury progression in critically ill children



HYPOTHESIS: Furosemide stress test (FST) may predict stage 3 acute kidney injury (AKI) in critically ill children

DESIGN & OUTCOMES



Prospective cohort



Critically ill children admitted to ICU having AKI stage 1 or 2



IV Furosemide 1 mg/kg after catheterization (FST)



Hourly urine output x 6h;
Urine volume < 2 mL/kg at 2h deemed FST non-responsive

480 children screened over 2 years

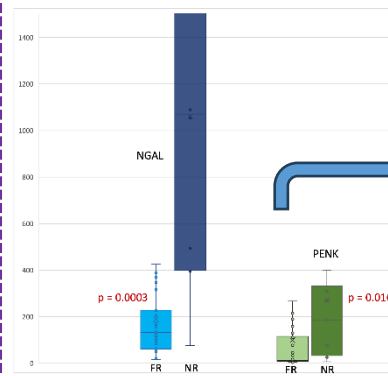
51 developed AKI stage 1-2, underwent FST

FST non-responsive (NR)
n = 9

AKI 3: n = 8 (89%)
KST: n = 7 (78%)
Death: n = 5 (56%)

FST responsive (FR)
n = 42

AKI 3: n = 5 (12%)
KST: n = 2 (5%)
Death: n = 3 (7%)



NGAL and PENK biomarkers higher in FST non-responsive group

AUC of FST for predicting
AKI stage 3: 0.93
KST need: 0.96
Mortality: 0.93

KST: Kidney support therapy

CONCLUSION: Furosemide stress test is a simple, inexpensive and robust biomarker for predicting stage 3 AKI and KST need in critically ill children. FST outperformed the other blood biomarkers NGAL and PENK; addition of biomarkers to FST did not improve the diagnostic accuracy.

Krishnasamy et al. 2024



Pediatric Nephrology

Journal of the
International Pediatric Nephrology Association

External validation of the modified sepsis renal angina index for prediction of severe acute kidney injury in children with septic shock



Risk Strata: Select the highest that applies

Risk Criteria	Score
PICU Admission	1
History of transplantation	3
Mechanical ventilation and vasoactive support	5

X

Injury Strata: Select the highest that applies

D1 SCr>Baseline or %FB	Score
Decreased or no change	1
>1x-1.49x	2
1.5x-1.99x	4
≥ 2x or requiring KRT	8

Risk x Injury= RAI
(Scores: 1-40)

Sepsis RAI (sRAI) Modification

RAI <8	RAI 8 to <20	RAI ≥ 20
sRAI (-)	Platelet Count ≥ 150 x 10 ³ /μL: sRAI (-)	sRAI (+)
	Platelet Count < 150 x 10 ³ /μL: sRAI (-)	

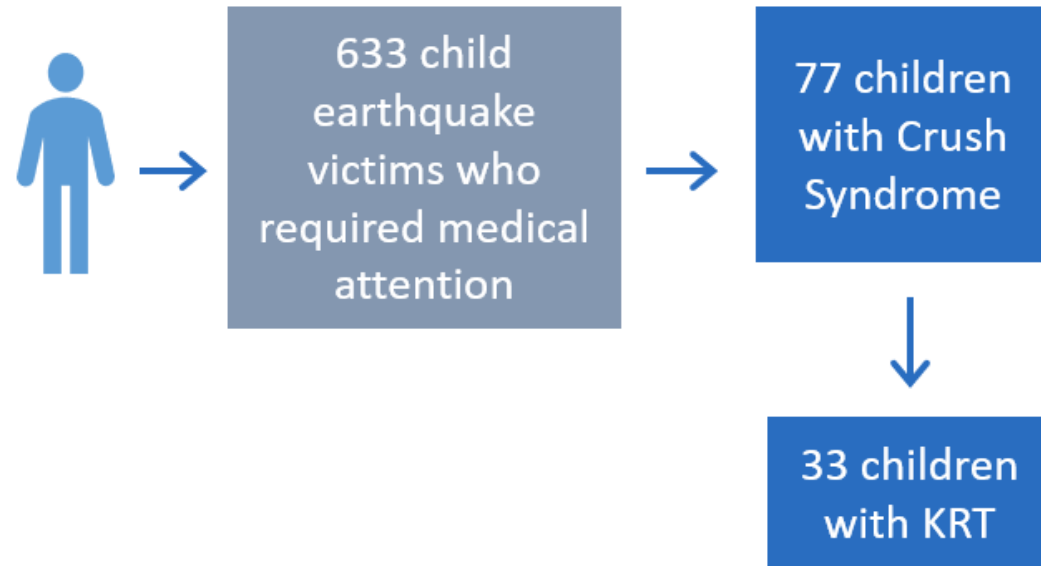
AKI severa Día 3

- AUROC 0,86
- Sensib 85%
- Especif 74%
- VPP 48%
- VPN 95%

Is the renal score predictive for kidney replacement therapy in pediatric patients with crush syndrome?

HYPOTHESIS: If a earthquake disaster occurs in the future, an easy and applicable renal scoring system can contribute to the prognosis by providing appropriate and early treatment for KRT.

DESIGN & OUTCOMES:



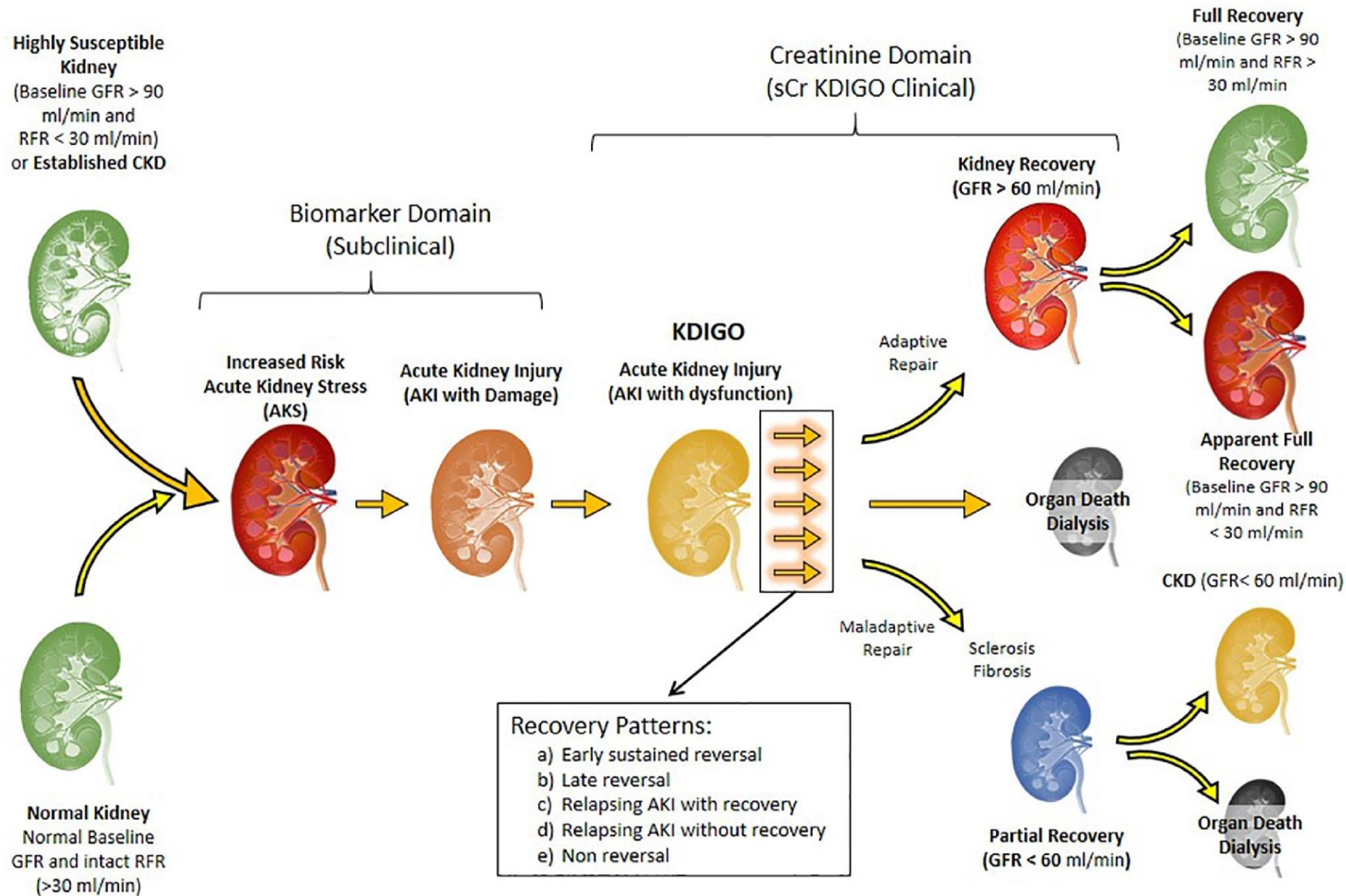
Significant risk factors for the indication of KRT in CS

Renal score	0	1	2
<u>eGFR</u> , ml/1.73m ² /min	≥90	60-89	<60
CPK, IU/L	<20,000	20,000-37,832	>37,832
Evacuation time from under the debris, h	≤24	25-48	>48
Amputation and/or <u>fasciotomy</u>	None	One	Multiple
Urine output	Normal	Oliguria	Anuria/Oliguria

CONCLUSION: In patients with CS who need dialysis treatment, the renal score with the a score above 2.5 to be the strong predictor of KRT need.

Karakaya et al. 2023

Acute Kidney Disease



Conclusiones



- Los actuales **biomarcadores funcionales** de AKI (con lo que se define y etapifica AKI) tienen baja sensibilidad y son tardíos.
- El **diagnóstico precoz** de AKI puede mejorar outcomes (mortalidad, LOS, CKD).
- La incorporación de **biomarcadores de daño estructural** nos ayudan a un diagnóstico temprano y a un manejo efectivo precoz.
- La **combinación de biomarcadores + indicadores de riesgo** (IAR, TEF) parece ser la mayor alternativa diagnóstica/pronóstica





Enfermedad renal crónica. Impacto del diagnóstico oportuno

Dra. Evamercy Alonzo Jiménez
Pediatra nefróloga

Introducción

El diagnóstico oportuno de la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes pediátricos es fundamental para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los niños afectados.

La identificación temprana de la ERC permite una intervención médica adecuada que puede retrasar la progresión de la enfermedad, prevenir complicaciones, y optimizar el desarrollo y el crecimiento de los niños.



Importancia del Diagnóstico Oportuno en ERC Pediátrica

1. Reducción de la Progresión de la Enfermedad.
2. Prevención de Complicaciones Asociadas.
3. Mejora en la Calidad de Vida.
4. Optimización del Plan de Tratamiento a Largo Plazo.



Factores de riesgo de progresión de las enfermedades renales.

- Bajo peso al nacer
- Prematuridad
- Historia familiar de Enfermedad Renal

- Injuria Renal Aguda.
- Hipertensión arterial
- Diabetes
- Cardiopatías

- Proteinuria persistente.
- HTA no controlada.
- Diabetes no controlada.
- Obesidad
- Tabaquismo

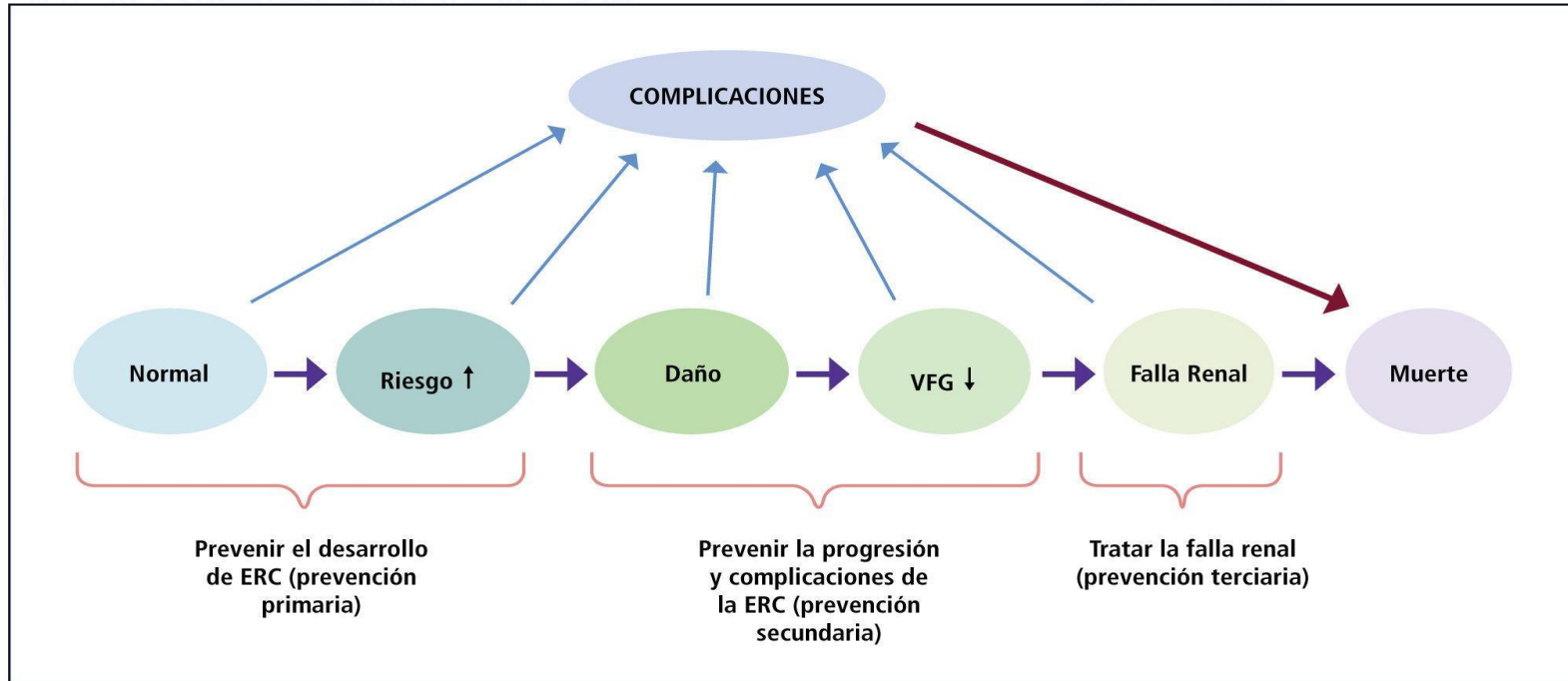
Factores de
susceptibilidad

Factores
iniciadores

Factores de
progresión

- Infecciones de vías urinarias febriles.
- Medicamentos Nefrotóxicos.
- Enfermedades autoinmunes.

Historia natural y prevención de ERC



Revista Médica Clínica Las Condes- 2010;21:779-89

La prevención del daño renal crónico: una prioridad desde la niñez

The Prevention of the Renal Chronic Damage: a Priority from Childhood

Aymahara Gómez Morejón^{1b}, Lidia Rosa Pérez González^{2b}, Ortelio Chaviano Mendoza^{3b}, Jan O'neil González Ramos^{4b}, Juan Carlos Yanes Macías^{5b}, Annia Quintana Marrero^{6b}

1 Especialista de I Grado en Pediatría, MSc. en Enfermedades Infecciosas, Profesor Asistente, Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, Cienfuegos. 2 Especialista de I Grado en Pediatría, Profesor Asistente, Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, Cienfuegos. 3 Especialista de I Grado en Pediatría, Profesor Asistente, Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, Cienfuegos. 4 Especialista de I Grado en Medicina General Integral, Especialista I Grado en Pediatría, Profesor Auxiliar, MSc. en Atención Integral al Niño, MSc. en Educación Médica, Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, Cienfuegos. 5 Especialista de II Grado en Pediatría, MSc. en Enfermedades Infecciosas, Profesor Asistente, Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, Cienfuegos. 6 Especialista de I Grado en Medicina General Integral, Especialista de I Grado en Endocrinología, Profesor Asistente, MSc. en Longevidad Satisfactoria, Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos.

Tabla 3. Malformaciones de pacientes con ERC

Tipos de malformaciones		No.	%
Reflujo vesicoureteral		104	53,3
Uropatías obstructivas	Válvula de uretra posterior	2	1,0
	Estenosis uretero-piéllica	15	7,7
Alteraciones renales en número, posición y forma	Agenesia renal	29	14,9
	Ectopia renal	20	10,3
	Fusión renal	2	1,0
Enfermedades quísticas renales		23	11,8
Total		195	100

Tabla 5. Distribución según síntomas y signos relacionados con el estadio

Síntomas y signos	Estadio I		Estadio II		Estadio III		Estadio IV		Estadio V		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Palidez y/o anemia	2	28,5	2	28,5	1	14,3	1	14,3	1	14,3	7	2,7
Polipnea	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0	1	50,0	2	0,8
Hipertensión	5	71,4	0	0,0	1	14,3	0	0,0	1	14,3	7	2,7
Edemas	21	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21	8,1
Desnutrición	2	25,0	3	37,5	1	12,5	1	12,5	1	12,5	8	3,1
Prurito	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0	1	50,0	2	0,8
Otros	33	89,2	1	2,7	1	2,7	1	2,7	1	2,7	37	14,2
Asintomáticos	120	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	120	46,2

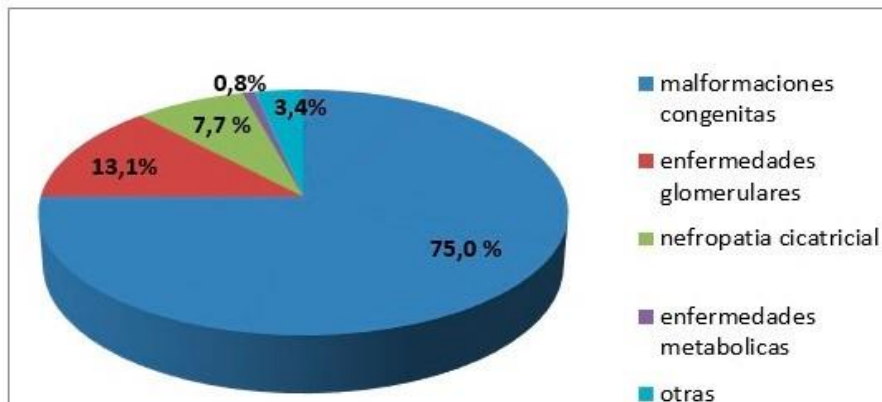


Gráfico 1. Distribución según causas de ERC

92.3% Estadio I

Estudio sobre la enfermedad renal crónica en niños CKiD



National Institute of
Diabetes and Digestive
and Kidney Diseases



National Institute of
Child Health and Human
Development (NICHD)



National Heart, Lung,
and Blood Institute

Datos sobre demografía, función renal, biomarcadores de enfermedades cardiovasculares, funcionamiento y comportamiento neurocognitivo, medicamentos, genética y crecimiento.



Reducción de la progresión de la enfermedad

Review > *Pediatr Nephrol.* 2021 Mar;36(3):527-538. doi: 10.1007/s00467-019-04458-6.

Epub 2020 Feb 3.

The CKiD study: overview and summary of findings related to kidney disease progression

Meredith A Atkinson ¹, Derek K Ng ², Bradley A Warady ³, Susan L Furth ⁴, Joseph T Flynn ⁵

El estudio CKiD: visión general y resumen de los hallazgos relacionados con la progresión de la enfermedad renal.

Una de las principales contribuciones a la atención clínica de los niños con ERC progresiva ha sido el desarrollo de nuevas ecuaciones de estimación del FG.

Recursos diseñados a estimar la cronología de la progresión de la ERC.

Table 2 Glomerular filtration rate estimating equations derived from the CKiD cohort study [3, 6]

From: The CKiD study: overview and summary of findings related to kidney disease progression

Estimating equation	Formula
CKiD _{Scr}	$0.413[\text{height (cm)}/\text{serum creatinine (mg/dL)}]$
CKiD ₂₀₀₉	$39.1[\text{height (m)}/\text{serum creatinine (mg/dL)}]^{0.516}[1.8/\text{cystatin C (mg/L)}]^{0.294} \times [30/\text{BUN (mg/dL)}]^{0.169}[1.099]^{\text{male}}[\text{height (m)}/1.4]^{0.188}$
CKiD _{Scr-Cys}	$39.8 \times [\text{height (m)}/\text{serum creatinine (mg/dL)}]^{0.456}(1.8/\text{cystatin C})^{0.418}(30/\text{BUN})^{0.079}1.076^{\text{male}}(\text{ht(m)}/1.4)^{0.179}$

Table 1 Baseline demographic and clinical characteristics of all CKiD study subjects enrolled by April 2019 (median or %)

From: The CKiD study: overview and summary of findings related to kidney disease progression

	Overall (n = 1032)	NG (n = 757)	G (n = 275)
Male	63%	67%	53%
AA	23%	20%	31%
Hispanic	14%	14%	16%
Age (years)	10	9	14
Income $\leq$ \$36,000	40%	40%	41%
Years since CKD onset	6.5	7.9	3.5
Serum creatinine (mg/dL)	1.0	1.0	1.1
Iohexol GFR (ml/min/1.73m ²)	49	46	59
Urine protein-creatinine ratio	0.4	0.3	0.7
Self-reported hypertension	46%	42%	56%

NG non-glomerular, G glomerular, AA African American, GFR glomerular filtration rate

Clasificación de los diagnósticos de ERC en el estudio CKiD.

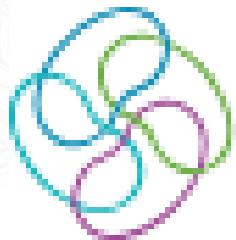
Glomerular	Non-glomerular
Chronic glomerulonephritis	Aplastic/hypoplastic/dysplastic kidneys
Congenital nephrotic syndrome	Autosomal dominant polycystic kidney disease
Denys-Drash syndrome	Autosomal recessive polycystic kidney disease
Familial nephritis	Branchio-oto-renal syndrome
Focal segmental glomerulosclerosis	Cystinosis
Hemolytic uremic syndrome	Medullary cystic disease/juvenile nephronophthisis
Henoch Schönlein nephritis	Obstructive uropathy
Idiopathic crescentic glomerulonephritis	Oxalosis
IgA nephropathy	Pyelonephritis/Interstitial nephritis
Membranoproliferative glomerulonephritis types I and II	Reflux nephropathy
Sickle cell nephropathy	Renal infarct
Systemic immunological disease (including SLE)	Syndrome of agenesis of abdominal musculature
	Wilms tumor

Progresión de la ERC y factores de riesgo asociados

Kidney Disease:
Improving Global
Outcomes (KDIGO)
sistema de clasificación
internacional para el
riesgo de progresión de
ERC

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
Filtrado glomerular					
Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			< 30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	> 300 mg/g ^a
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			





ESCAPE
network

Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on the Progression of Chronic Renal Failure in Pediatric Patients



La "progresión" se definió como un evento compuesto de inicio de TRR, reducción del 50% de la TFGe o alcanzar una TFGe < 15 ml/min/1,73 m² .

Risk Group	Study	N=	Person-years	Events	10 th Percentile	25 th Percentile	50 th Percentile
A	Non-Glomerular	321	1537.68	36	5.1 (4.2, 6.1)	>10	>10
	Glomerular	113	366.30	13	2.9 (2.3, 3.6)	5.8 (4.5, 7.1)	>10
B	Non-Glomerular	236	1205.46	66	2.8 (2.3, 3.3)	5.5 (4.7, 6.4)	>10
	Glomerular	65	233.71	25	1.6 (1.3, 2.0)	3.2 (2.5, 3.8)	6.2 (4.9, 7.5)
C	Non-Glomerular	82	397.47	43	1.9 (1.5, 2.3)	3.7 (2.9, 4.6)	7.4 (5.8, 9.0)
	Glomerular	36	121.69	14	1.1 (0.8, 1.4)	2.1 (1.6, 2.7)	4.2 (3.2, 5.2)
D	Non-Glomerular	74	254.58	44	1.0 (0.8, 1.3)	2.0 (1.6, 2.5)	4.0 (3.1, 4.8)
	Glomerular	18	47.63	12	0.6 (0.4, 0.7)	1.1 (0.8, 1.5)	2.3 (1.7, 2.8)
E	Non-Glomerular	117	337.50	76	0.7 (0.6, 0.9)	1.4 (1.1, 1.7)	2.7 (2.3, 3.2)
	Glomerular	32	49.63	29	0.4 (0.3, 0.5)	0.8 (0.6, 1.0)	1.6 (1.2, 1.9)
F	Non-Glomerular	38	72.49	33	0.3 (0.2, 0.4)	0.7 (0.5, 0.9)	1.3 (1.0, 1.7)
	Glomerular	21	16.56	19	0.2 (0.1, 0.3)	0.4 (0.3, 0.5)	0.8 (0.5, 1.0)

<https://form.jotform.com/81565256783164> [11].



Estimating Time to ESRD in Children with CKD

Based on article by Furth et al. (2018) AJKD, using type of kidney disease, GFR and urine protein to creatinine ratio as predictors.



START →

Presión arterial, proteinuria/albuminuria y progresión



El cribado y el tratamiento de la hipertensión siguen siendo subóptimos en los participantes en el estudio de la ERC, lo que pone de relieve una oportunidad para ralentizar las tasas de progresión de la ERC intensificando el tratamiento de esta importante comorbilidad de la ERC.



Identificado la proteinuria como un factor de riesgo significativo para la progresión de la enfermedad en todos los sujetos con ERCi, independientemente de la causa subyacente de la enfermedad.



El cociente proteínas-creatinina en orina es suficiente para monitorizar la proteinuria como factor de riesgo de progresión de la ERC

Se observó que el uso de RAAS reducía el riesgo de TRR entre un 21% y un 37%, lo que sugiere un beneficio asociado al mantenimiento de los niños en tratamiento con IECA/ARB en comparación con los niños que nunca iniciaron el bloqueo del RAAS.



Fuhrman DY, Schneider MF, Dell KM, Blydt-Hansen TD, Mak R, Saland JM, Furth SL, Warady BA, Moxey-Mims MM, Schwartz GJ (2017) Albuminuria, proteinuria, and renal disease progression in children with CKD. Clin J Am Soc Nephrol 12:912–920

FGF23 y Acido úrico y progresión

Los niveles basales más elevados de FGF23 se asociaron de forma independiente con la progresión de la ERC, observándose un 40% menos de tiempo hasta la progresión en aquellos con niveles de FGF23 en el tercio más alto en comparación con el más bajo.

El FGF23 también se identificó como un predictor independiente de hipertrofia ventricular izquierda en niños con un $\text{FGe} > 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$



El ácido úrico también se ha asociado de forma independiente con el riesgo de progresión en sujetos con ERC.

Los niños con niveles basales de ácido úrico de 5,5-7,5 mg/dL o $> 7,5 \text{ mg/dL}$ tenían un tiempo de progresión un 17% y un 38% más corto, respectivamente, en comparación con aquellos con niveles $< 5,5 \text{ mg/dL}$

Factores genéticos de riesgo de progresión

104 niños afroamericanos con enfermedad glomerular según *el* genotipo *APOL1*, utilizando participantes inscritos en los estudios CKiD y Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE) identificaron que el 50% de los sujetos afroamericanos con CKiD (y el 46% de los sujetos de la cohorte combinada) con enfermedad glomerular albergaban el genotipo *APOL1* de alto riesgo.

Ng DK, Robertson CC, Woroniecki RP, Limou S, Gillies CE, Reidy KJ, Winkler CA, Hingorani S, Gibson KL, Hjorten R, Sethna CB, Kopp JB, Moxey-Mims M, Furth SL, Warady BA, Kretzler M, Sedor JR, Kaskel FJ, Sampson MG (2017) APOL1-associated glomerular disease among African-American children: a collaboration of the chronic kidney disease in children (CKiD) and nephrotic syndrome study network (NEPTUNE) cohorts. *Nephrol Dial Transplant* 32:983–990

Complicaciones Asociadas

Microalbuminuria

Proteinuria

FG >90 ml/min/1.73
m2sc

Retraso del
crecimiento.

Anemia

Alteraciones
hidroelectrolíticas

Uremia

Complicaciones
cardiovasculares
Neurológicas

G1

G2

G3

G4

G5

Alteraciones
oseominales

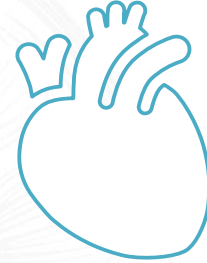
Alteraciones
cardiovasculares.

Alteraciones
hidroelectrolíticas
y acidobase.

Complicaciones Asociadas

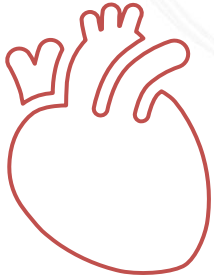
La enfermedad
cardiovascular
ECV

Principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedad renal terminal.



La prevalencia de HVI aumenta en cada estadio de la ERC, alcanzando el 75% en el momento del inicio de la diálisis.

La presencia de ECV predice un deterioro más rápido de la función renal y la necesidad de diálisis.



Complicaciones Asociadas

Anemia
Retraso del
crecimiento

Tanto la anemia como el retraso del crecimiento estatural son prevalentes en niños con ERC no glomerular y se asocian a una mala calidad de vida y a un aumento de la morbilidad y mortalidad.

El descenso de la hemoglobina se asocia con un deterioro del crecimiento a lo largo del tiempo en niños con ERC no glomerular de leve a moderada.

Multicenter Study > [Am J Kidney Dis. 2023 Apr;81\(4\):457-465.e1.](#)

doi: [10.1053/j.ajkd.2022.09.019](#). Epub 2022 Dec 5.

Longitudinal Relationship Between Anemia and Statural Growth Impairment in Children and Adolescents With Nonglomerular CKD: Findings From the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study

Complicaciones Asociadas



Desequilibrios Electrolíticos y Metabólicos

- **Acidosis metabólica.**
- **Hiperpotasemia:**
arritmias cardíacas graves.



Neurológicas y Cognitivas

- **Retraso en el desarrollo cognitivo:** afectando la memoria, la atención y las habilidades de aprendizaje.
- **Encefalopatía urémica:** confusión, convulsiones, coma.



Inmunosupresión y Mayor Riesgo de Infecciones

La diálisis pueden aumentar el riesgo de infecciones relacionadas con el acceso vascular o peritoneal.

Complicaciones Asociadas



Problemas Psicosociales

- **Depresión y ansiedad**
problemas emocionales debido a la enfermedad crónica, la dependencia de los tratamientos y las limitaciones en su vida diaria.

- **Aislamiento social**
Las restricciones en las actividades físicas y la falta de interacción con sus pares pueden llevar a sentimientos de aislamiento.

Calidad de vida

Mayor estadio = Peor CVRS



Calidad de vida

- Elevados costes del tratamiento.
- Elevados costos para realización de estudios.
- Acceso desigual a la diálisis.
- Escasez de personal sanitario cualificado en todas las provincias.
- Limitada accesibilidad a los medicamentos.
- Deficiencias de las infraestructuras.





Diálisis peritoneal

Suele ser más económica, no tiene un costo fijo específico, se considera más rentable a largo plazo que la hemodiálisis, especialmente si se realiza en casa.



Hemodiálisis

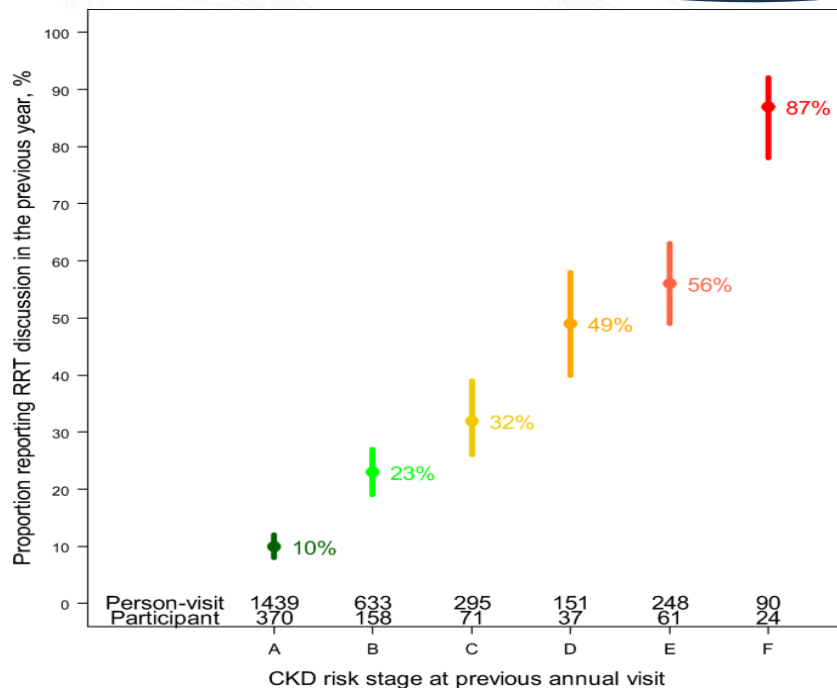
Costo aproximado de DOP 19,500 por sesión.
El costo de la hemodiálisis en un hospital público puede oscilar entre **DOP 761,359.56** (alrededor de USD **13,400**).



Trasplante renal

generalmente oscila entre **\$15,000 y \$25,000 USD**.
Este precio incluye la evaluación preoperatoria, la cirugía, la hospitalización y la atención postoperatoria inicial.

Planificación a Largo Plazo



> *Pediatr Nephrol.* 2020 Oct;35(10):1925-1933. doi: 10.1007/s00467-020-04542-2. Epub 2020 May 3.

Timing of patient-reported renal replacement therapy planning discussions by disease severity among children and young adults with chronic kidney disease

Derek K Ng¹, Yunwen Xu², Julien Hogan³, Jeffrey M Saland⁴, Larry A Greenbaum⁵, Susan L Furth⁶, Bradley A Warady⁷, Craig S Wong⁸

Perceptions of pediatric nephrologists regarding timing of dialysis initiation in children in Canada

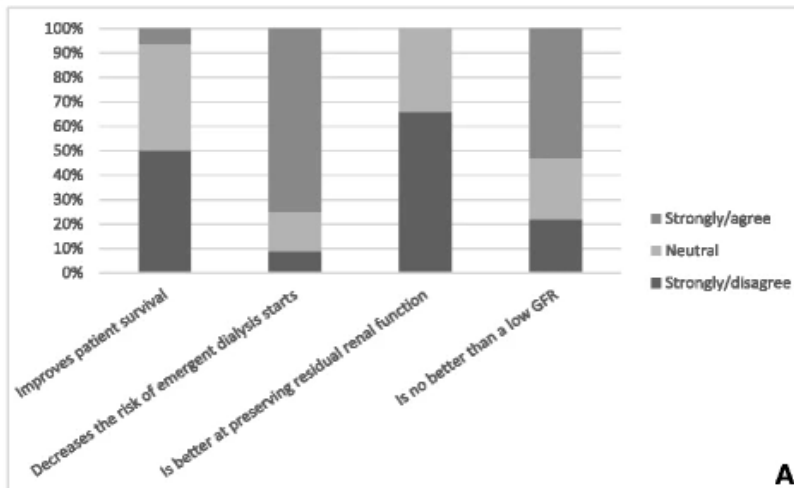
Jeremy A. Saban, Michael Zappitelli

Original research article | [Open access](#) | Published: 01 July 2016

Volume 3, article number 31, (2016) | [Cite this article](#)



Agreement by Pediatric Nephrologists that Starting Dialysis at a Higher eGFR is Associated with Certain Outcome



A

- Conversaciones informales (75%)
- El 50% FG importante
- Variabilidad sobre el inicio de la diálisis precoz frente a tardío
10-11 (41 %), 12-14 (38 %) ml/min/1,73 m2.
- Síntomas
>90 % fatiga, la pérdida de peso
>10 %, las náuseas, el aumento de las ausencias escolares y la espera de un trasplante preventivo.

Planificación a Largo Plazo

Diagnóstico en Etapa Terminal

- TRR debe iniciarse de manera urgente.
- Limita las opciones y preparación.
- El paciente ya se encuentra en un estado crítico.
- Aumento del riesgo de complicaciones durante el tratamiento.
- No hay tiempo suficiente para optimizar su condición general antes de iniciar TRR.

Diagnóstico en Etapas Iniciales

- Planificación del inicio del TRR de manera controlada.
- Preparación adecuada del acceso vascular para hemodiálisis o la colocación de un catéter para diálisis peritoneal.
- No iniciar terapias dialíticas.
- Trasplante renal.

Planificación a Largo Plazo

Preparación Psicosocial

Estadio Terminal

- No se prepara psicológicamente al paciente y su familia para el impacto del TRR.
- Mayor estrés
- Mayor dificultad de adaptación.

Etapas Iniciales

- Brinda tiempo para la educación y el apoyo psicológico,
- Mejor adaptación al TRR cuando sea necesario

Beneficios en el diagnóstico temprano de Enfermedad Renal

Acceso a terapia de
reemplazo renal
programado.

Mejor
supervivencia y
calidad de vida.

Disminución del
costo económico.

Posibilidad de trasplante renal
previo a requerimiento de diálisis.



Nunca dudes que un **pequeño grupo de personas comprometidas** pueden cambiar el mundo.

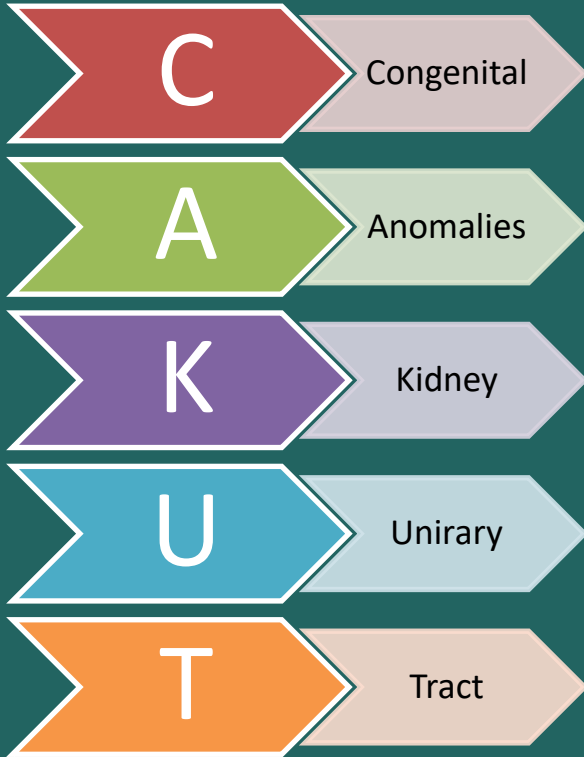
De hecho, es lo único que lo ha logrado.





Evaluación y preparación para trasplante en el paciente con uropatía obstructiva compleja

Dra. Katherine Hernández
Cirujana Pediátrica - Uróloga Infantil
Urodinamista



Causa más común de
enfermedad renal crónica
en pacientes pediátricos

25-40%

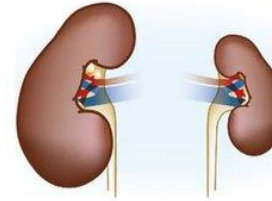
Uropatía Obstructiva 21%



Congenital anomalies of the kidney and urinary tract

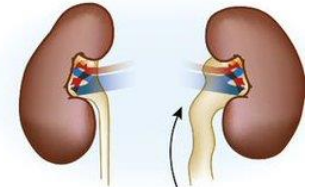
Kidney anomalies	Urinary tract anomalies
Renal agenesis	Posterior urethral valves
Renal hypoplasia	Bladder malformations
Renal dysplasia	Prune-Belly syndrome
Multicystic dysplastic kidney	Vesicoureteral reflux
Autosomal recessive polycystic kidney disease	Megaureter
Ureteropelvic junction (UPJ) obstruction	Ureterovesical junction (UVJ) obstruction
Duplex renal collecting system	

Kidney abnormalities



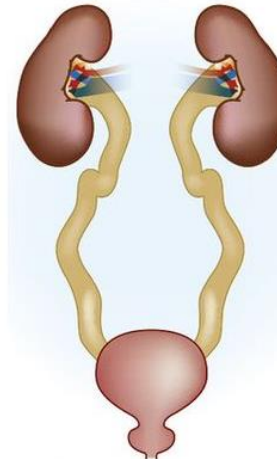
Hypoplasia/dysplasia

Ureteral abnormalities

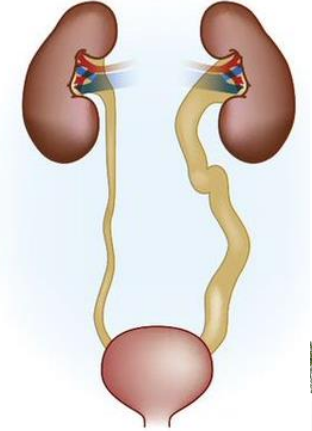


Vesicoureteral reflux

Lower urinary tract abnormality



Posterior urethral valves



Primary megaureter

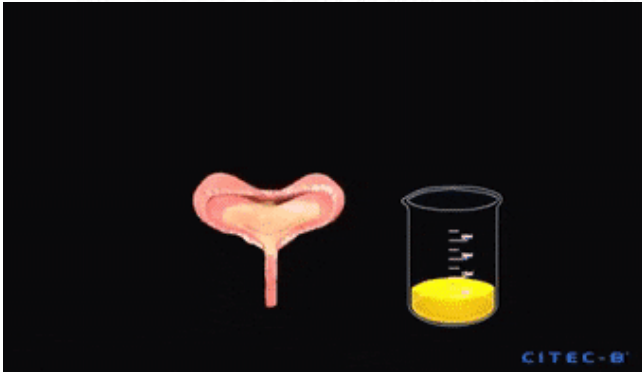
Vejiga urinaria en pacientes urópatas

Baja capacidad
<65% del EBC para la edad

Baja adaptabilidad

Presión vesical >30
cmH₂O

Residuo postmiccional
>15% del EBC o >20 mL



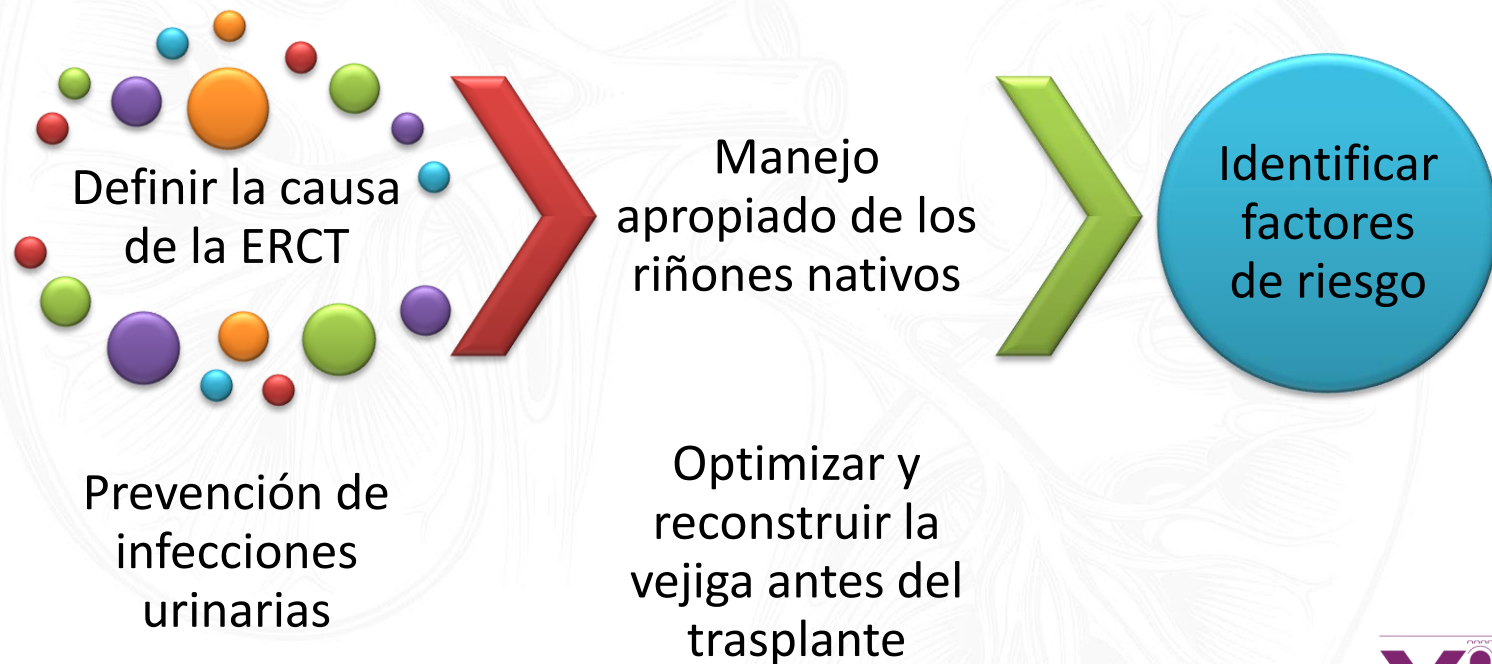
Trasplante renal

El trasplante renal **(TR)** sigue siendo el tratamiento óptimo para los niños con enfermedad renal en etapa terminal **(ESRD)**

Supervivencia global del injerto a los 5 años es del **90%** para una TR de donante vivo y del **70%** para una TR de donante cadavérico



Objetivo



Evaluación



FIG. 22.18 (A) Prenatal imaging demonstrating megacystis with dilated upper urinary tract. (B) Transverse imaging demonstrating severe anterior-posterior diameter dilation of bilateral renal pelvises. (C) Prenatal magnetic resonance imaging demonstrated a distended urinary bladder and dilated posterior urethra consistent with diagnosis of posterior urethral valves.

Diario Miccional

Fecha	Hora C/2 Horas	Cantidad de Orina	Pérdidas en ropa interior	Cama húmeda	Cantidad de líquidos ingeridos	Evacuacion es
						
DIA #						

Examen físico

Historia clínica

Sonografía renal y vesical

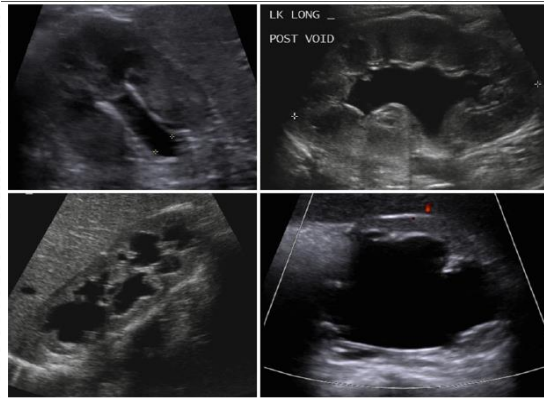
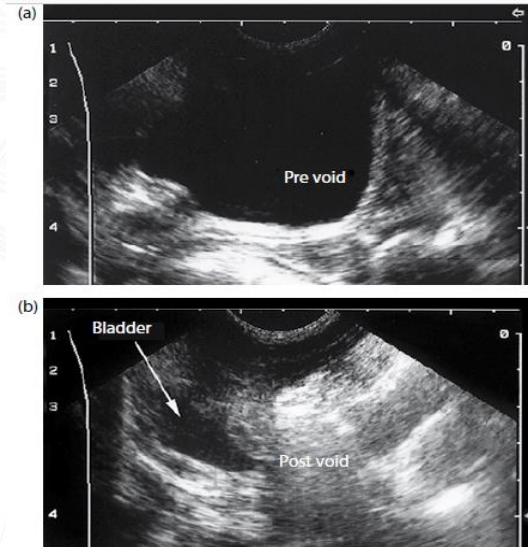


Fig. 9.36 Hydronephrosis grades. Grade 1 (upper left), grade 2 (upper right), grade 3 (lower left), and grade 4 (lower right). The distinction between grade 3 and 4 is the presence of thinning of the renal parenchyma in grade 4

Proporciona detalles
anatómicos de las vías urinarias
superiores



Volumen pre miccional y residuo
postmiccional

Uretrocistografía miccional

- Detecta RVU
- Informa sobre el volumen, vaciado y hostilidad vesical
- Define la anatomía del cuello vesical y uretra.

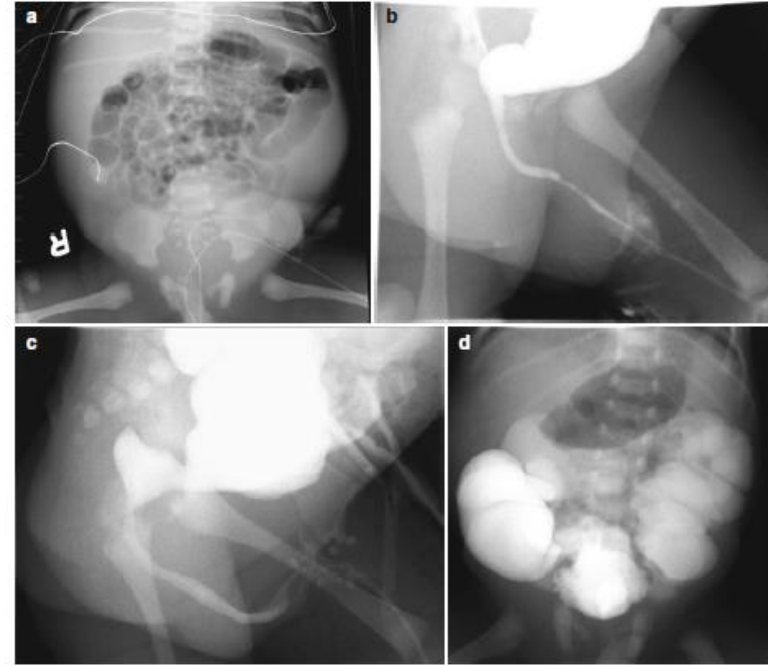


Fig. 5.18 (a) Scout film of a patient with Eagle-Barrett (Triad) syndrome demonstrated a protuberant abdomen and flared ribs. (b and c) Voiding images of a two patients with Eagle-Barrett demonstrating a patent urethra with a dilated posterior urethra and an enlarged smooth bladder with trabeculations. (d) Post-void images demonstrating massive VUR with incomplete emptying in a patient with Eagle-Barrett syndrome. Eighty-five percent of patients with Eagle-Barrett syndrome will have VUR [2]

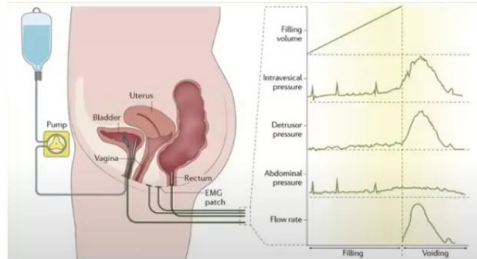
(Video) Urodinamia

- **Indicado en:** CAKUT, particularmente aquellos con obstrucción del tracto urinario inferior (LUTO)
- **Objetivo:** Identificar vejigas hostiles (baja acomodación y bajo volumen / Presión intravesical alta)

Presión al final del llenado de 10 cmH₂O **SEGURA**

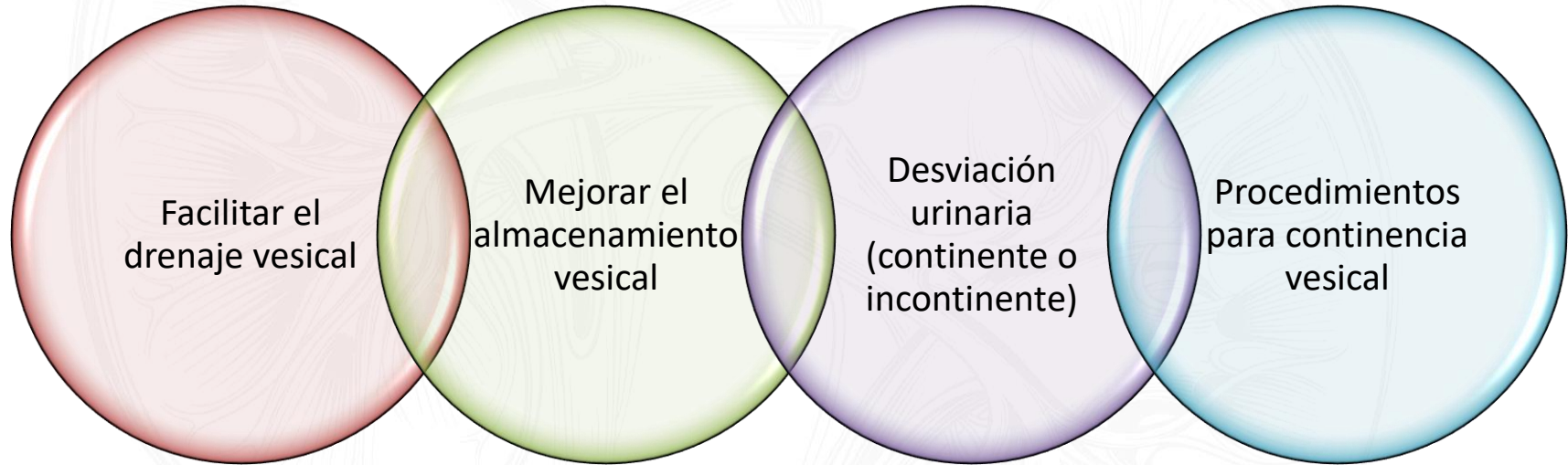
Presión > 30 cmH₂O = Anormal = **RIESGO** del injerto

Urodinamia multicanal



Preparación

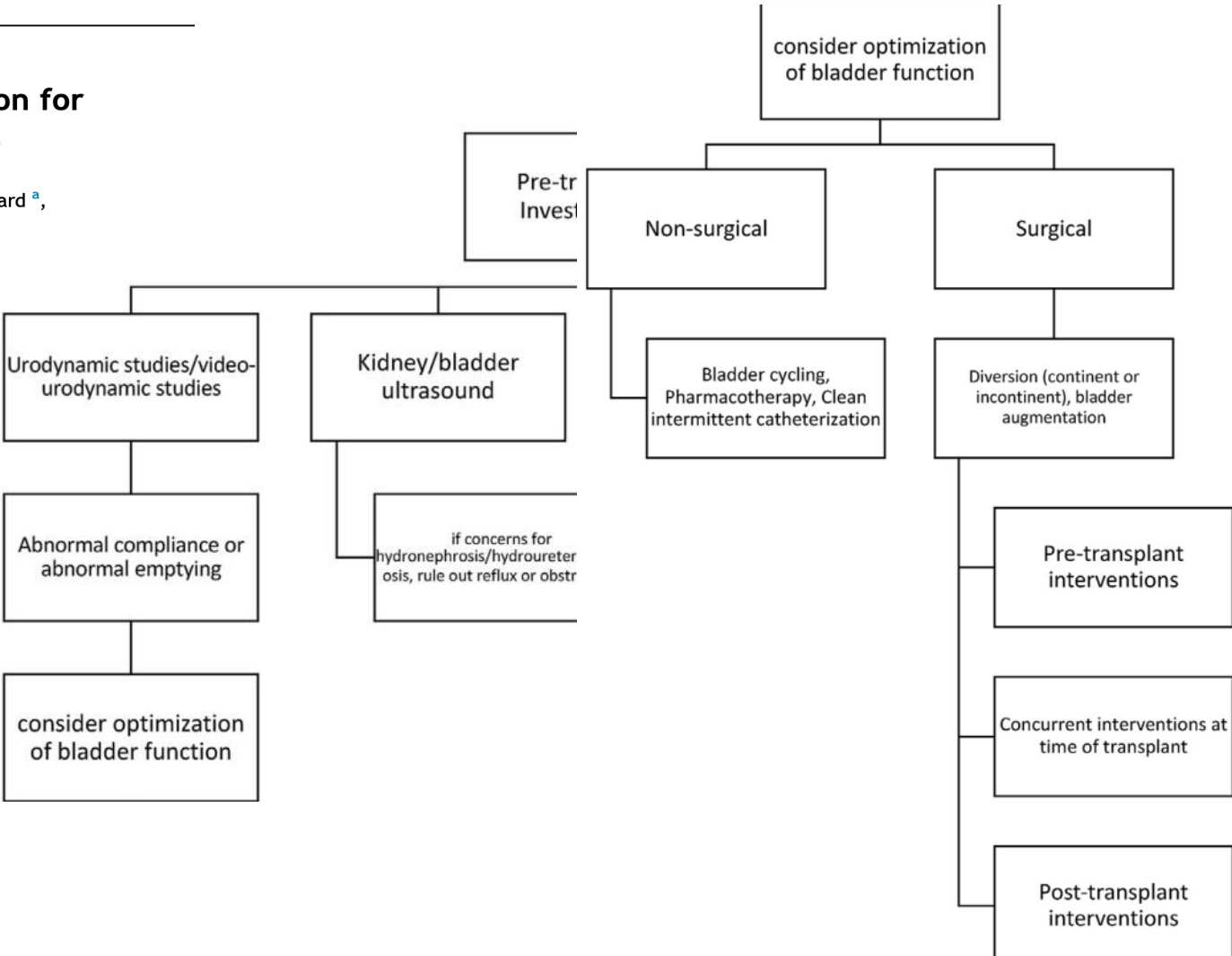
Objetivo



Review – Renal transplantation for congenital urological diseases

Jin Kyu Kim ^{a,b,*}, Joana Dos Santos ^a, Mandy Rickard ^a,
Armando J. Lorenzo ^{a,b}

Received 15 December 2023
Revised 5 July 2024
Accepted 21 July 2024



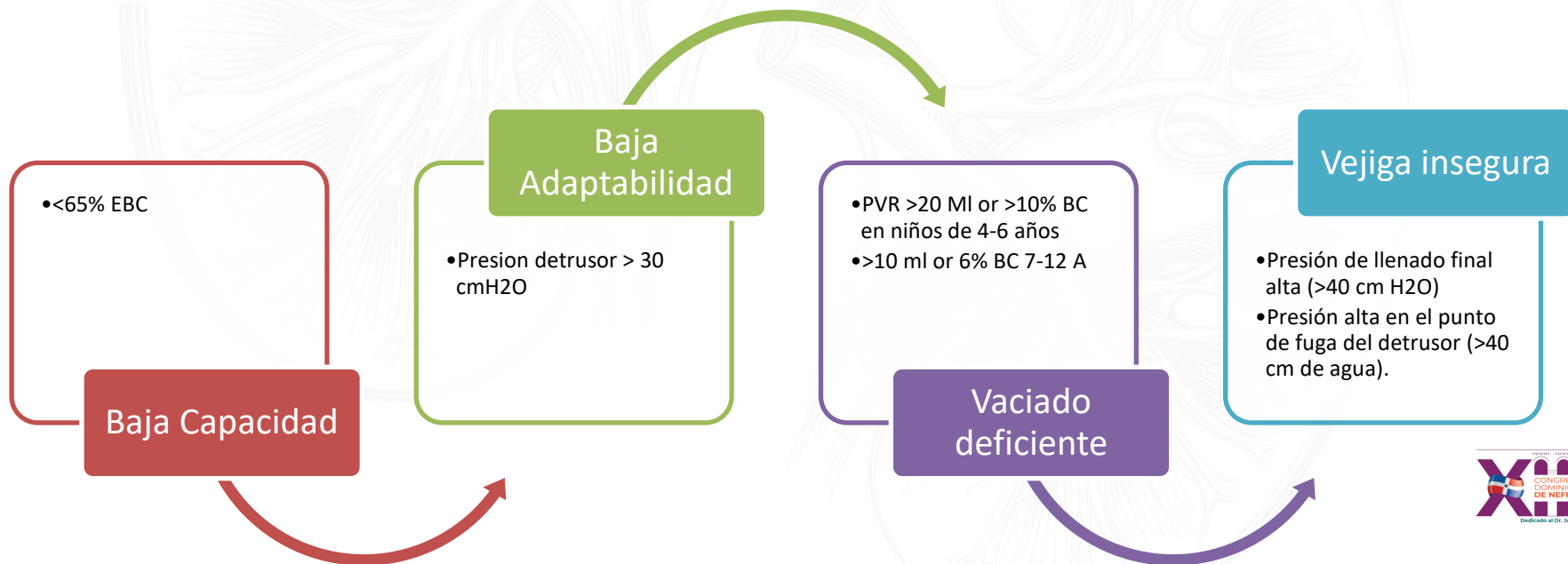
Bladder salvage in children with congenital lower urinary tract malformations undergoing renal transplant

Arianna Mariotto ^{a,*}, Tamas Cserni ^a, Mahmoud Marei Marei ^{a,b}, Afshin Tavakoli ^c, Anju Goyal ^a

Received 19 December 2022
Revised 12 April 2023
Accepted 13 April 2023
Available online 17 April 2023

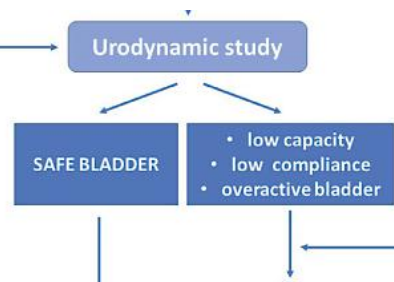
130 trasplantes renales 27% LUTO

La capacidad, la distensibilidad y el vaciado de la vejiga se evaluaron en un estudio urodinámico según los criterios de la **ICCS**:



Bladder salvage in children with congenital lower urinary tract malformations undergoing renal transplant

Arianna Mariotto ^{a,*}, Tamas Cserni ^a, Mahmoud Marei Marei ^{a,b}, Afshin Tavakoli ^c, Anju Goyal ^a



Conclusión

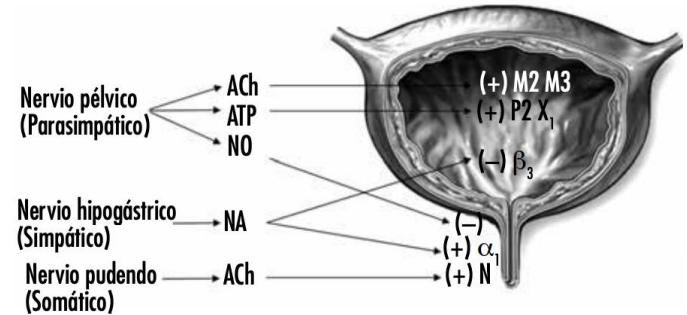
Con un programa estructurado de evaluación y optimización de la vejiga, es posible lograr un trasplante seguro y una recuperación del **57 %** de la vejiga nativa en niños con uropatía obstructiva.



Figure 1 Bladder optimisation protocol for pre-transplant assessment and management of LUTD.

Tratamiento farmacológico

- Anticolinérgicos
- Alfabloqueantes (doxazosina, terazosina y tamsulosina)
- Agonista β_3 -adrenérgico (Mirabegron)



Cateterismo Limpio
Intermitente (CLI)

Inyección de Toxina
Botulínica

Resultados del manejo no quirúrgico

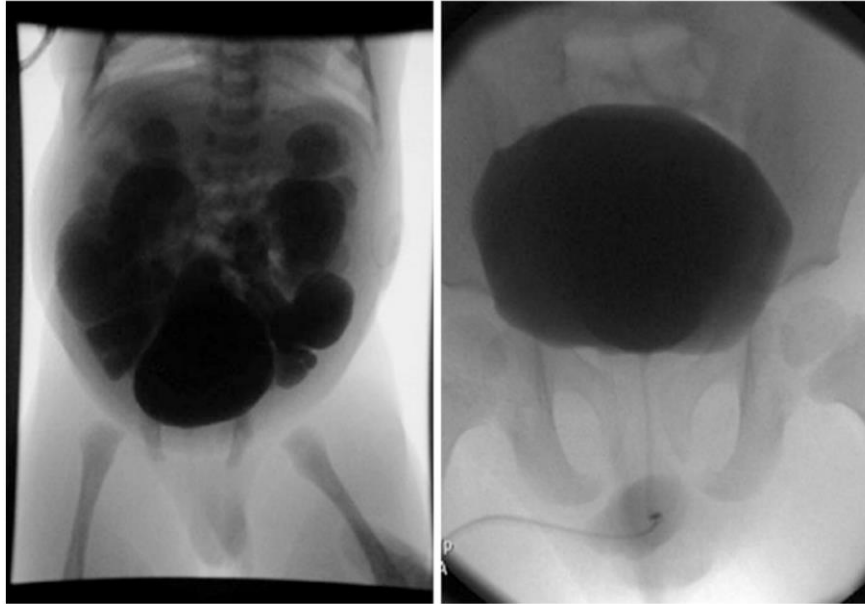


Fig. 6.2 VCUG. A VCUG image showing bilateral grade 5 VUR in a CKD CAKUT patient. The image on the right is without any surgery – simply bladder management with CIC and oxybutynin

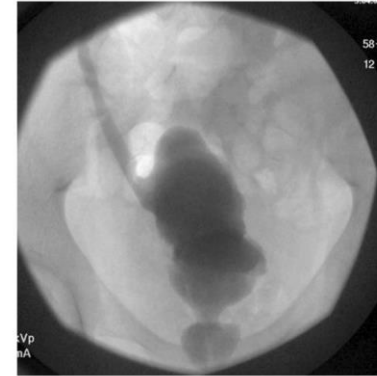


Fig. 6.5 Voiding urodynamics. This is an image from a Voiding Urodynamics study of the same CAKUT patient with unmanaged bladder since transplant

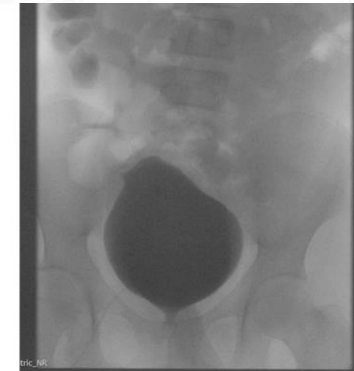
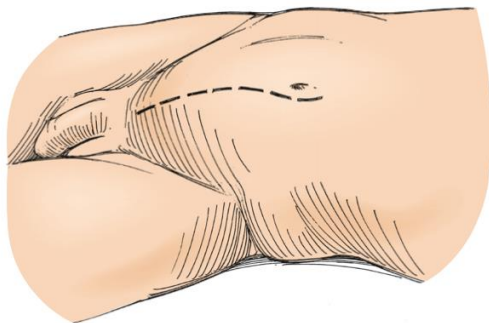


Fig. 6.6 Voiding urodynamics after a trial of intermittent catheterization and anticholinergics. The same patient after a trial of intermittent catheterization and anticholinergics. Patient's bladder ready for re-transplant with simple bladder management

A



B

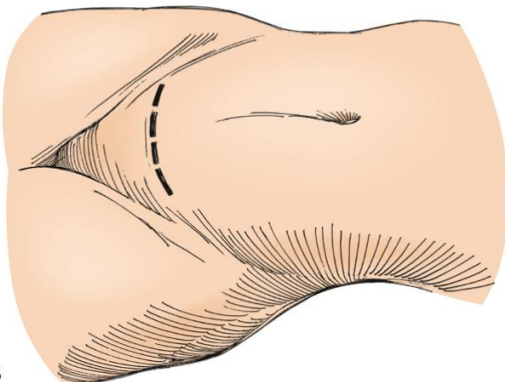


FIGURE 56.1 (A, B) Incision for appendicovesicostomy.

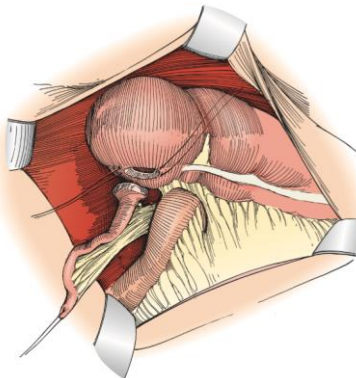


FIGURE 56.2 Mobilization of the mesoappendix.

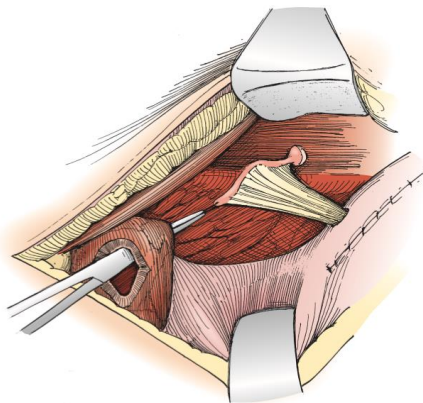


FIGURE 56.4 The appendix is tunneled into the bladder into a posterolateral position.

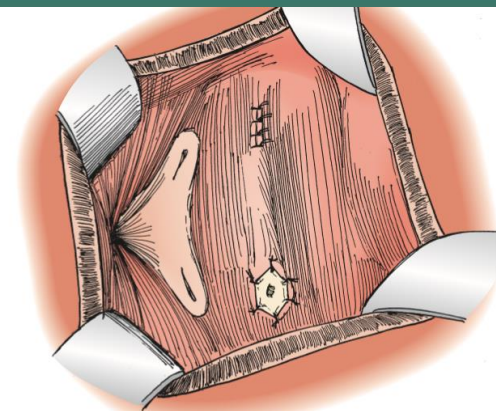


FIGURE 56.5 Attachment of the appendix to the outer bladder wall.

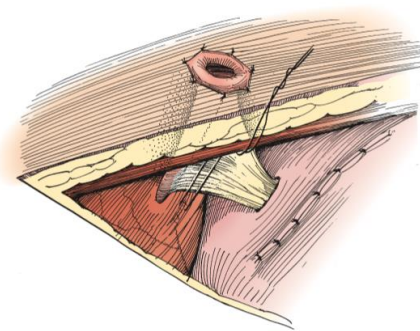


FIGURE 56.6 Completion of implantation into the bladder.

Particularities in Urinary Tract Management before Pediatric Renal Transplantation in Small Children

Priscila Cardoso Braz Ascar^{1,2*}, Jovelino Quintino de Souza Leão¹, Maria Fernanda Camargo de Carvalho¹, Paulo Cesar Koch Nogueira^{1,2}

1. Hospital Samaritano Higienópolis - São Paulo (SP), Brazil.

2. Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, Departamento de Pediatria - São Paulo (SP), Brazil.

*Corresponding author: pri79braz@gmail.com

Section editor: Ilka de Fátima Santana F Boia

Received: Feb 07, 2024 | Accepted: Feb 14, 2024

- RVU asintomático no se debe intervenir previo al trasplante
- Circuncisión recomendada
- Vesicostomia pre o en el momento del trasplante

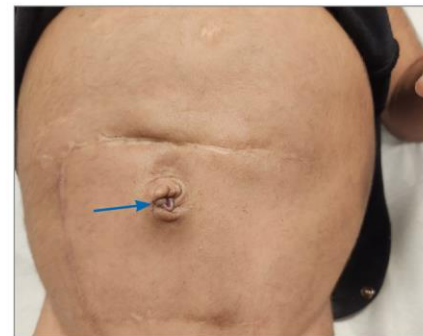
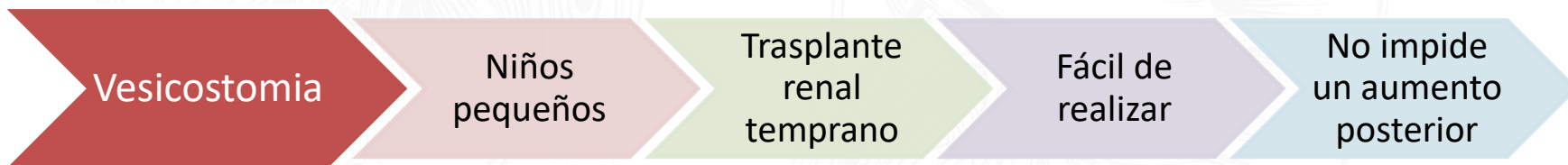


Figure 3. Transplanted low-weight posterior urethral valve (PUV) patient with Mitrofanoff in umbilical region (blue arrow).



Cistoplastia de aumento

- Ileocistoplastia, Gastrocistoplastia
- Ureterocistoplastia (desuso)

Fisiopatología de la disfunción vesical en pacientes con VUP

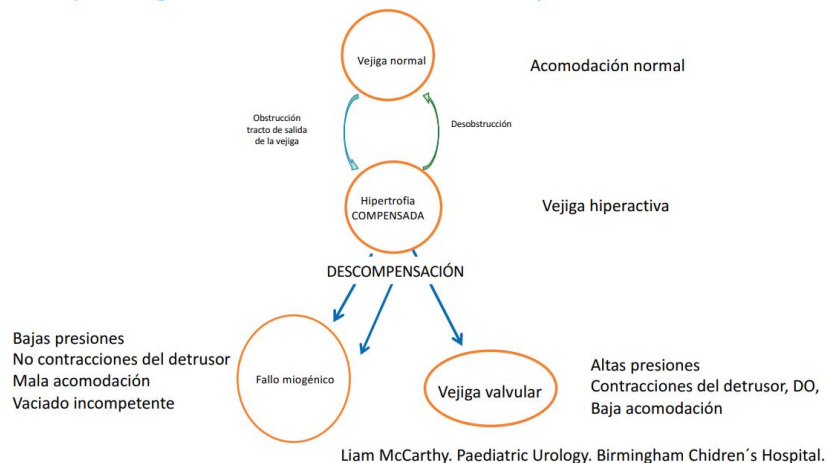


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de la disfunción vesical en niños con VUP.

Producción de moco

Litiasis vesical

Dificultad para el vaciamiento

Acidosis metabólica

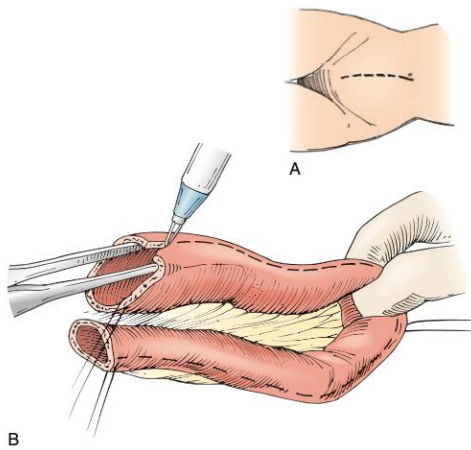


FIGURE 60.1 (A, B) Incision for ileocystoplasty.

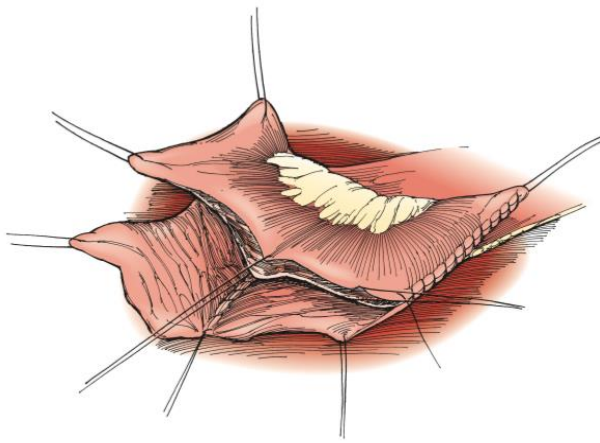


FIGURE 60.3 After the initial suture line is completed, the bowel is folded again.

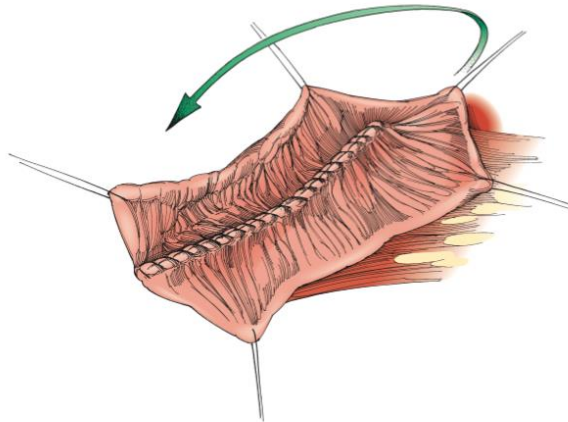


FIGURE 60.2 The edges of the open bowel plate are rotated into position for a detubularization reconfiguration.

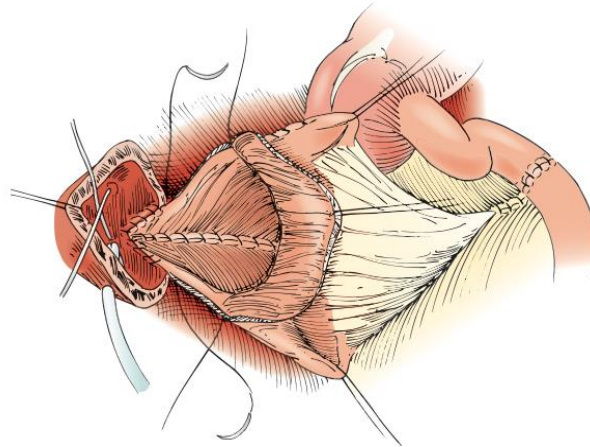


FIGURE 60.4 A large-caliber suprapubic tube is placed to exit through the bladder wall.

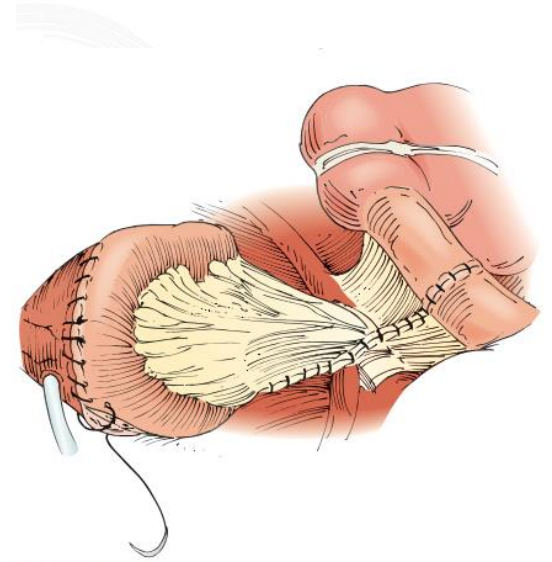


FIGURE 60.5 The two sutures anteriorly are anchored first right in the midline next to each other. Then they are run laterally in each direction until they come about one quarter of the circumference, where they meet the posterior sutures that were also brought one quarter of the way around on each side.

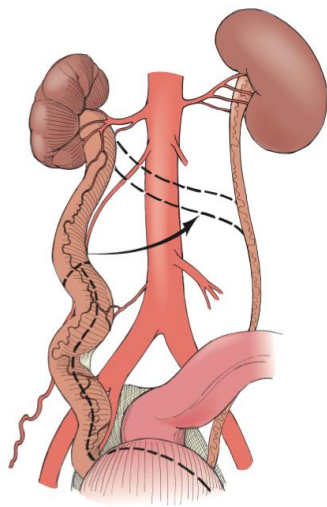


FIGURE 62.1 Preservation of the ipsilateral kidney.

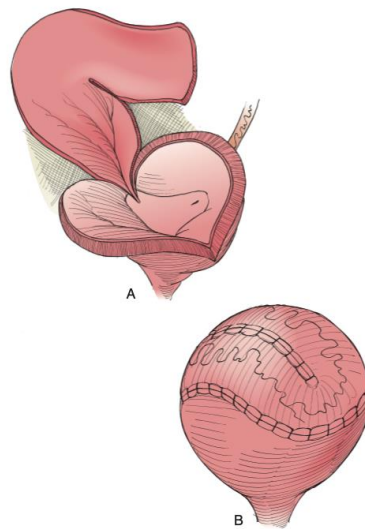


FIGURE 62.2 (A, B) Construction and anastomosis of the ureteral U patch.

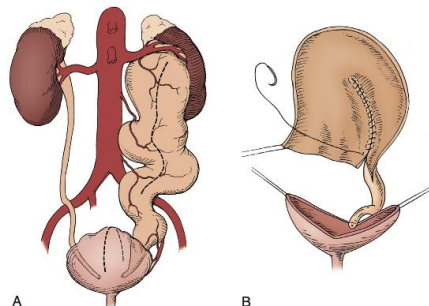
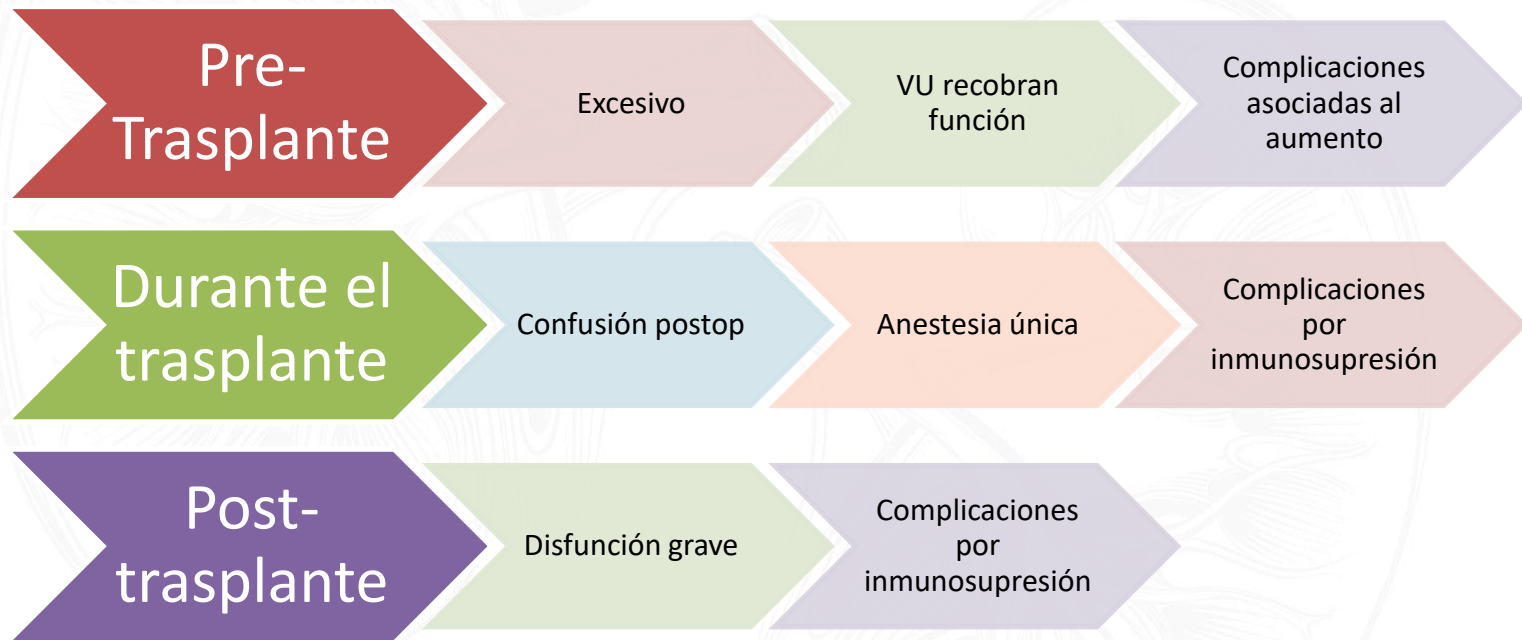
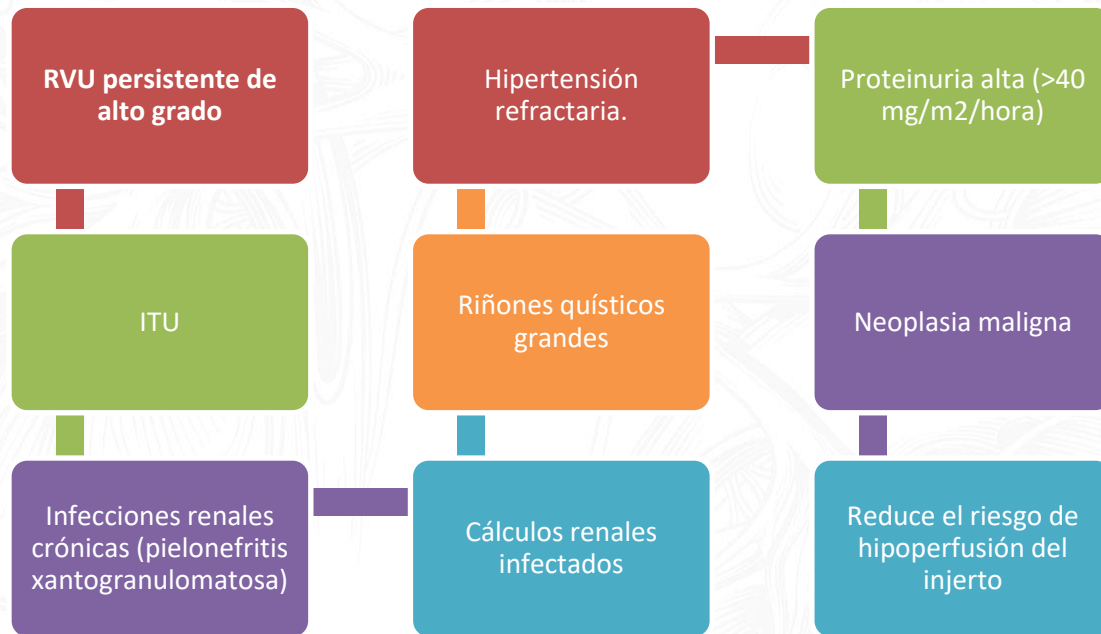


FIGURE 62.3 (A, B) "Teacup" modification as proposed by Adams et al. (Modified from Adams MC. J Urol 1998; 160(3 pt. 1): 851-853.)



Nefrectomía: Si o no?

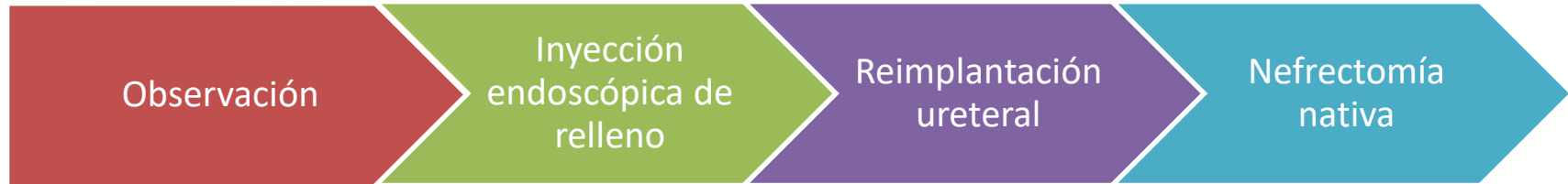


Nefrectomía: Si o no?



Reflujo Vesicoureteral (RVU)

Controvertido



Nuestra meta

Received: 20 January 2020 | Revised: 24 April 2020 | Accepted: 13 May 2020
DOI: 10.1111/petr.13763



ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Kidney transplantation in children with CAKUT and non-CAKUT causes of chronic kidney disease: Do they have the same outcomes?

Marta Lidia Monteverde¹ | Marcos Paz¹ | Juan Pedro Ibáñez¹ |
Alicia Beatriz Chaparro¹ | Veronica Solernou² | Cristian Sager³ |
Catalina Tessi³ | Fabrizio Locane¹

10,635 pacientes

La supervivencia del injerto fue mejor en pacientes con CAKUT con una supervivencia a 5 años del **83,3 %** frente al **79,3 %**

Los pacientes pediátricos con **LUTM** tienen una supervivencia del injerto similar a los controles.



923 pacientes

- **52%** tenía CAKUT y el **48%** no CAKUT.
- La supervivencia del injerto fue mejor en pacientes con CAKUT.

Pediatric Urology

Renal Transplants Due to Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) Have Better Graft Survival Than Non-CAKUT Controls: Analysis of Over 10,000 Patients



Laura B. Cornwell, Elizabeth G. Ingulli, Matthew D. Mason, Emily Ewing, and Jonathan V. Riddell^{*}

2021



¡Muchas Gracias!



Katherine.hernandez.merejildo@gmail.com



IG:dra.hernandez.upi



A Practical Approach to Renal Tubular Acidosis

Melvin Bonilla Félix, MD, FAAP, FISN

Professor,

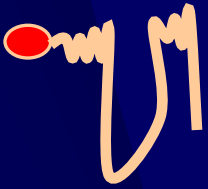
University of Puerto Rico – Medical Sciences Campus

melvin.bonilla1@upr.edu



Objectives

- Discuss a simple diagnostic and therapeutic approach to RTA
 - Pinpoint common diagnostic errors



RTA

- Group of disorders characterized
 - Normal anion gap hyperchloremic metabolic acidosis
 - Inability of the kidney tubule to reabsorb bicarbonate and/or secrete hydrogen ions in the presence of relatively normal Glomerular Filtration Rate

Classification of RTA

- Distal RTA (Type 1)
- Proximal RTA (Type 2)
- Mixed RTA (Type 3)
 - Manifestation of Type 1 during infancy
 - Osteopetrosis (CA-II deficiency)
- Hyperkalemic RTA (Type 4)
 - Mineralocorticoid deficiency or resistance

How Common is RTA?

● NO

- Genetic studies estimate a ratio of ~1 case/million population in the UK and France
 - The answer to most consults is: **NO, THIS IS NOT RTA**

● Secondary forms are more common

- Renal dysplasia
- Chronic Transplant Glomerulopathy
- Tubulointerstitial nephritis
- Chronic kidney disease

How is RTA Diagnosed?

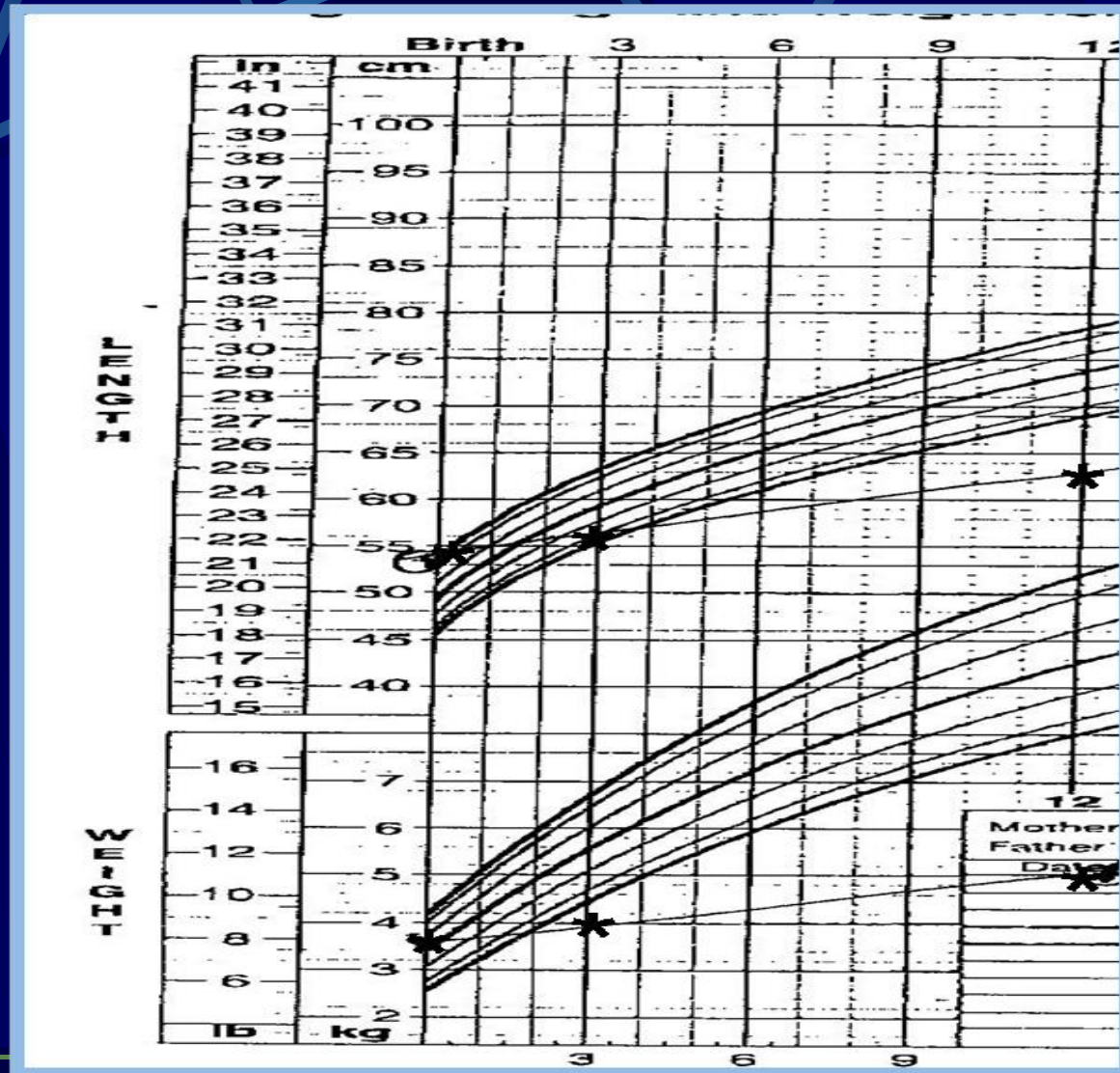
- Clinical presentation
- Laboratory evaluation
- Radiographic studies
- Response to treatment
- Genetic tests

Clinical Presentation

- 11 months old
- Failure to thrive
 - Weight
 - Birth: 8 lbs
 - 3 months: 9 lbs
 - 11 months: 11 lbs
- Poor appetite
 - Loves water (COLD)
- Occasional spitting
- Weakness
 - hypotonia
- Developmental delay



Growth Chart



Is this RTA?

- Proximal?
- Distal?
- Hyperkalemic?

Proximal RTA

● Clinical Features

- Stunted growth
- Rickets, if Fanconi syndrome
- No nephrocalcinosis, nor nephrolithiasis
- Hypokalemia

Proximal RTA

- Decreased renal HCO_3^- threshold
 - Urine pH < 5.5 when serum bicarbonate below threshold
- **Most have Fanconi syndrome**
 - Generalized dysfunction of proximal tubule
- Primary Isolated pRTA
 - Most are transient (infancy)

Evaluation of pRTA

● Fanconi syndrome

● Electrolytes

- $\downarrow K^+$, $\downarrow HCO_3^-$, $\downarrow PO_4^{2-}$, $\downarrow$ Uric acid

● Urinalysis

- Glycosuria, proteinuria, U pH < 5.5

● Generalized aminoaciduria

● Low molecular weight proteinuria

FANCONI syndrome

Everything is low in blood and high in urine

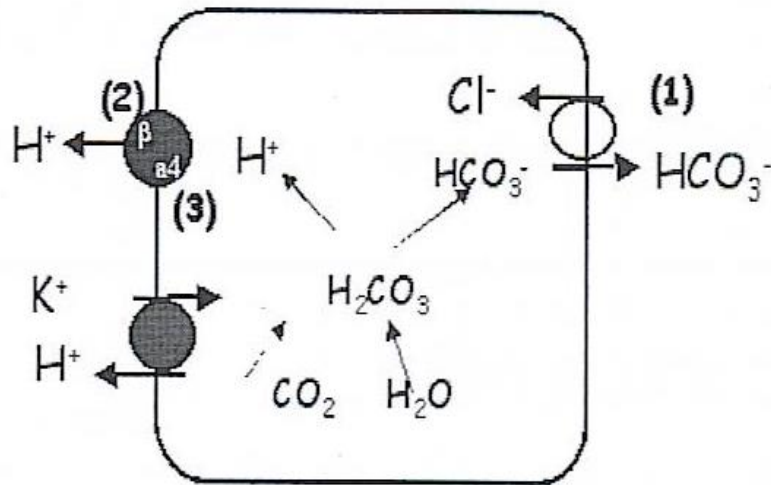
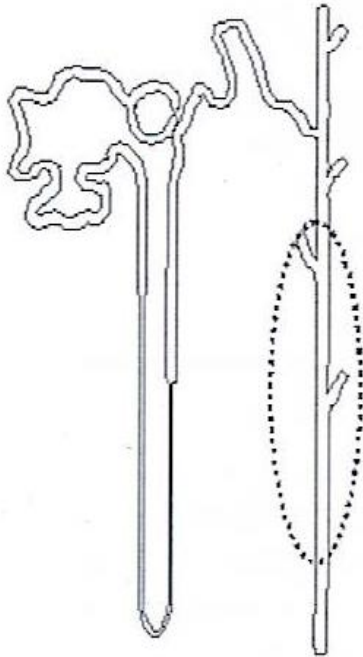
Treatment

- Base as needed to keep normal serum $[\text{HCO}_3^-]$
 - Dose: 10 – 20 meq/kg/d ($\div$ qid)
- Fanconi syndrome
 - Phosphate supplements
 - Neutra phos, Neutra phos K, K phos
 - Vitamin D
 - Avoid dehydration

Distal RTA

- Impaired distal acidification
 - Decreased urine ammonium
 - UpH > 5.5 during metabolic acidosis
- Primary dRTA
 - Classic
 - Sporadic
 - Autosomal dominant
 - Autosomal recessive
 - dRTA with neurosensorial deafness
 - Autosomal recessive
- Secondary dRTA

Distal RTA Mutations



1. Autosomal dominant
2. Autosomal recessive with early deafness (**ATP6B1 gene**)
3. Autosomal recessive without deafness or late deafness

Distal RTA

● Clinical Features

- Failure to thrive
- Weakness
- Polyuria
 - Likes water and cold drinks
- Hypokalemia
- Rickets
- Hypercalciuria
- Nephrocalcinosis/nephrolithiasis

Laboratory Evaluation

- Serum electrolytes
 - Good sample – Non-hemolyzed
 - If only low HCO_3^- - unlikely to be RTA
- Arterial blood gases
- **Simultaneous** spot urine for Na, K, Cl, Ca, Creat
- Urinalysis

Laboratory Evaluation

- Serum electrolytes

- Na: 136, K: 2.6, Cl: 112, HCO_3^- : 14 meq/L, BUN: 8, Creat: 0.21

- Hypokalemia
- Hyperchloremia
 - Anion Gap: 10
- Normal kidney function

Laboratory Evaluation

● Arterial Blood Gases

- pH: 7.31
- pCO₂: 30
- pO₂: 112
- HCO₃: 16
- O₂Sat: 99%
- Metabolic Acidosis
- Adequate respiratory compensation
- **CONFIRM it is Metabolic Acidosis and NOT Respiratory Alkalosis**

Laboratory Evaluation

- **Simultaneous** spot urine for Na, K, Cl, Ca, Creat
- Urinalysis

Laboratory Evaluation

- Calculate Urine Net Charge (Urine anion gap)
 - Indirect measurement of Urine NH_4^+ (Proton secretion)
 - $(\text{Na} + \text{K}) - \text{Cl}$
 - If < 0 (Negative value) = GI losses
 - If > 0 (Positive value) = dRTA
- Urine Na:64, Urine K:32, Urine Cl:74
 - Urine Net Charge: $(64 + 32) - 74 = +22$
- THIS IS CONSISTENT with Distal RTA

Laboratory Evaluation

- **Simultaneous** spot urine for Ca and Creat
 - Urine Ca: 52, Urine Creat: 57
 - $52/57 = 0.91$ (Normal < 0.2)
- Urinalysis
 - SG: 1.005, pH: 7.5, Blood: Neg, Prot: Neg

Hypercalciuria, dilute urine, elevated Urine pH

Renal US



- Medullary Nephrocalcinosis

Evaluation

- START TREATMENT
- Base as needed to keep HCO_3^- within normal range ($\sim 22 - 24 \text{ meq/L}$)
 - Dose: $1 - 2 \text{ meq/Kg/d}$ ($\div 4 - 6$ doses)
 - $2 - 5 \text{ mEq/Kg/d}$ during infancy
 - K salts
- Keep $\text{U Ca/Cr} < 0.2$ (dRTA)

HEIGHT-AGE

Birth 3 6 9 12 15 18

AGE (MO)

16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

cm

kg

16 14 12 10 8 6 4 2 1

kg

12 15 18

Mother's Stature

Father's Stature

Date

Age

Birth

Weight



2 y/o

Genetic Test

FINAL RESULTS SUMMARY



Positive

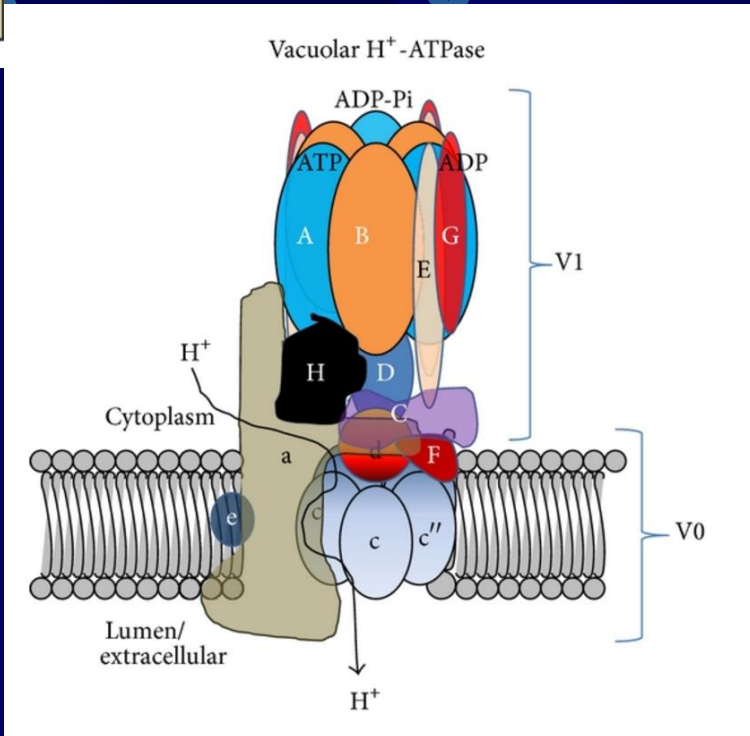
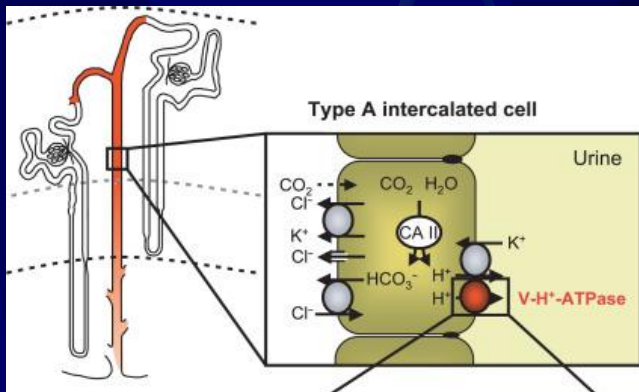
Multiple likely pathogenic variants were identified in the *ATP6V0A4* gene.

FINDINGS: POSITIVE VARIANTS

Gene	Condition(s)	Inheritance	Variant(s)	Zygoty	Classification
<i>ATP6V0A4</i>	Renal Tubular Acidosis, Distal	Autosomal Recessive	c.217C>T (p.Gln73*)	Heterozygous	Likely Pathogenic
			c.1571C>T (p.Pro524Leu)	Heterozygous	Likely Pathogenic

Mutation in *ATP6V0A4* gene

ATPase H⁺ Transporting V0 Subunit A4



ATPase H⁺ Transporting V0 Subunit A4

Isoforms

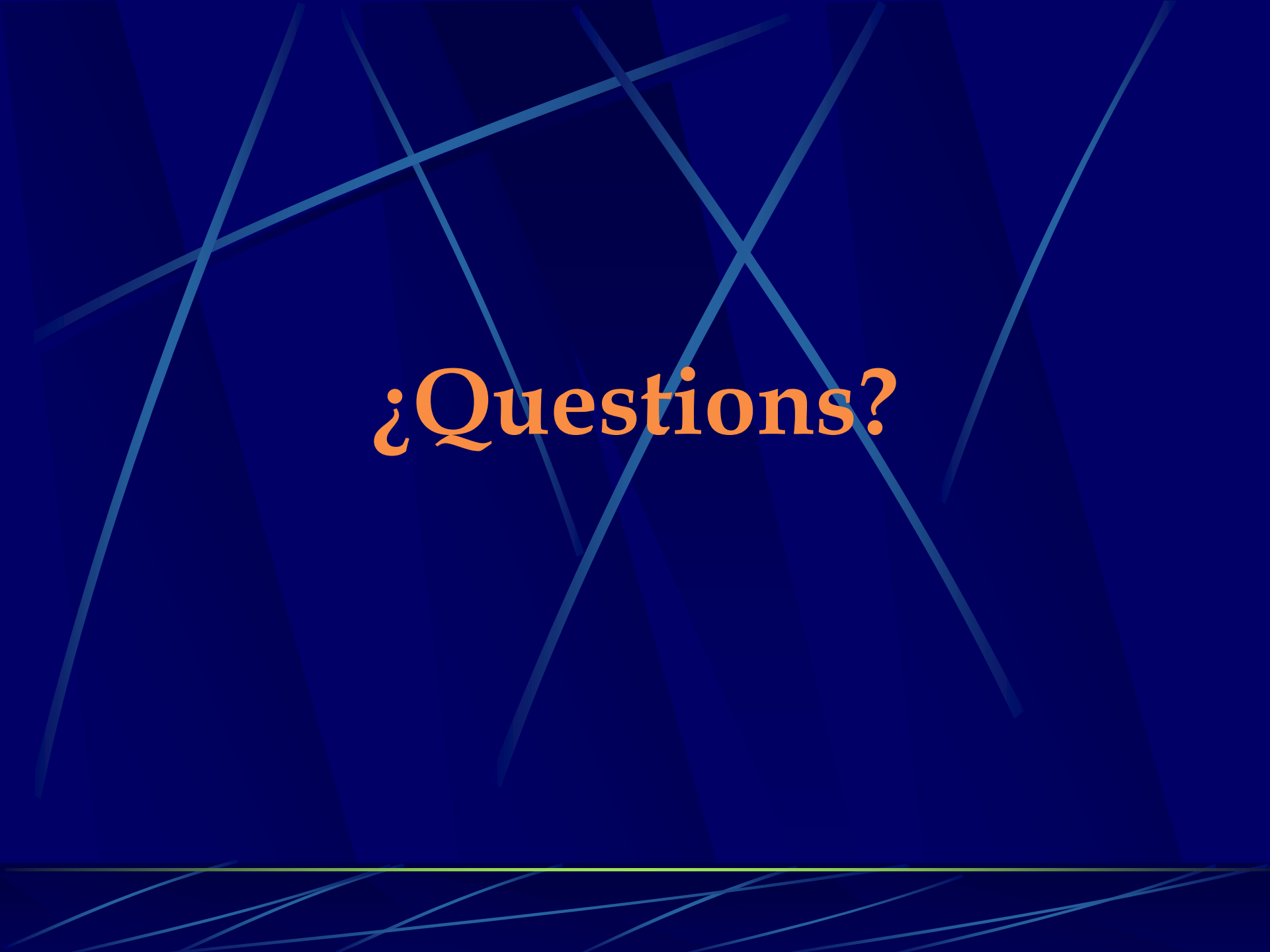
B1-kidney, epididymis	G2-synaptic vesicles
B2-ubiquitous, osteoclasts	G3-kidney
C1-ubiquitous	a1-endomembranes
C2a-lung	a2-endomembranes
C2b-kidney	a3-osteoclasts, pancreatic beta cells
E1-acrosome	a4-kidney, epididymis
E2-ubiquitous	d1-ubiquitous
G1-ubiquitous	d2-kidney, osteoclasts, dendritic cells

Prognosis

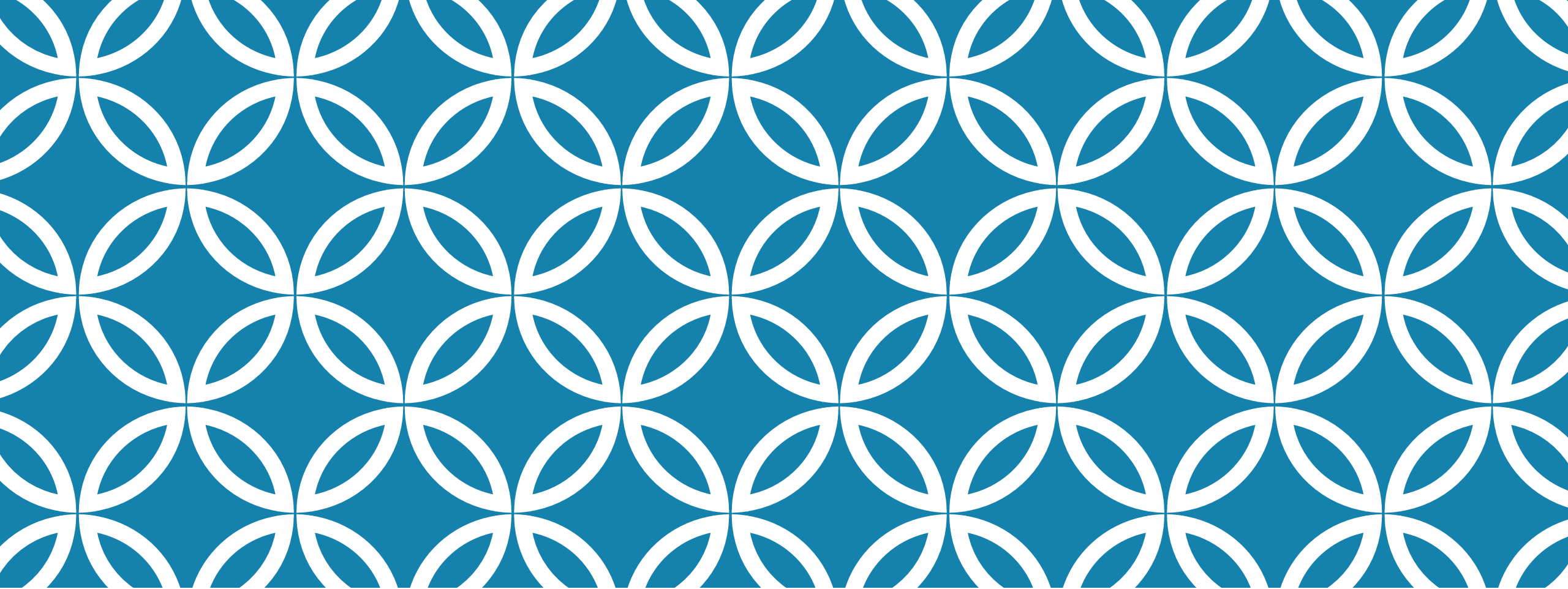
- With adequate treatment growth normalizes, rickets and bone disease resolve



17 y/o

The background is a solid dark blue color. It features several thin, light blue lines that intersect to form a network of triangles and other geometric shapes. These lines are oriented in various directions, creating a dynamic and abstract pattern. The text '¿Questions?' is centered in the middle of the image.

¿Questions?



INFECCIONES VIRALES EN EL TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO

Dra. Mavel Almonte

Nefróloga Pediatra

Coordinadora programa
Trasplante renal pediátrico
HGPS

INFECCIONES VIRALES

Causa morbimortalidad importante

Causa efectos directos e indirectos

Mayor riesgo de replicación de otros virus

Mayor riesgo de rechazo

Mayor riesgo de infecciones oportunistas



INFECTION RISK

Tipo trasplante

Intensidad
inmunosupresión

Susceptibilidad
del receptor



Exógena

Órganos
donante

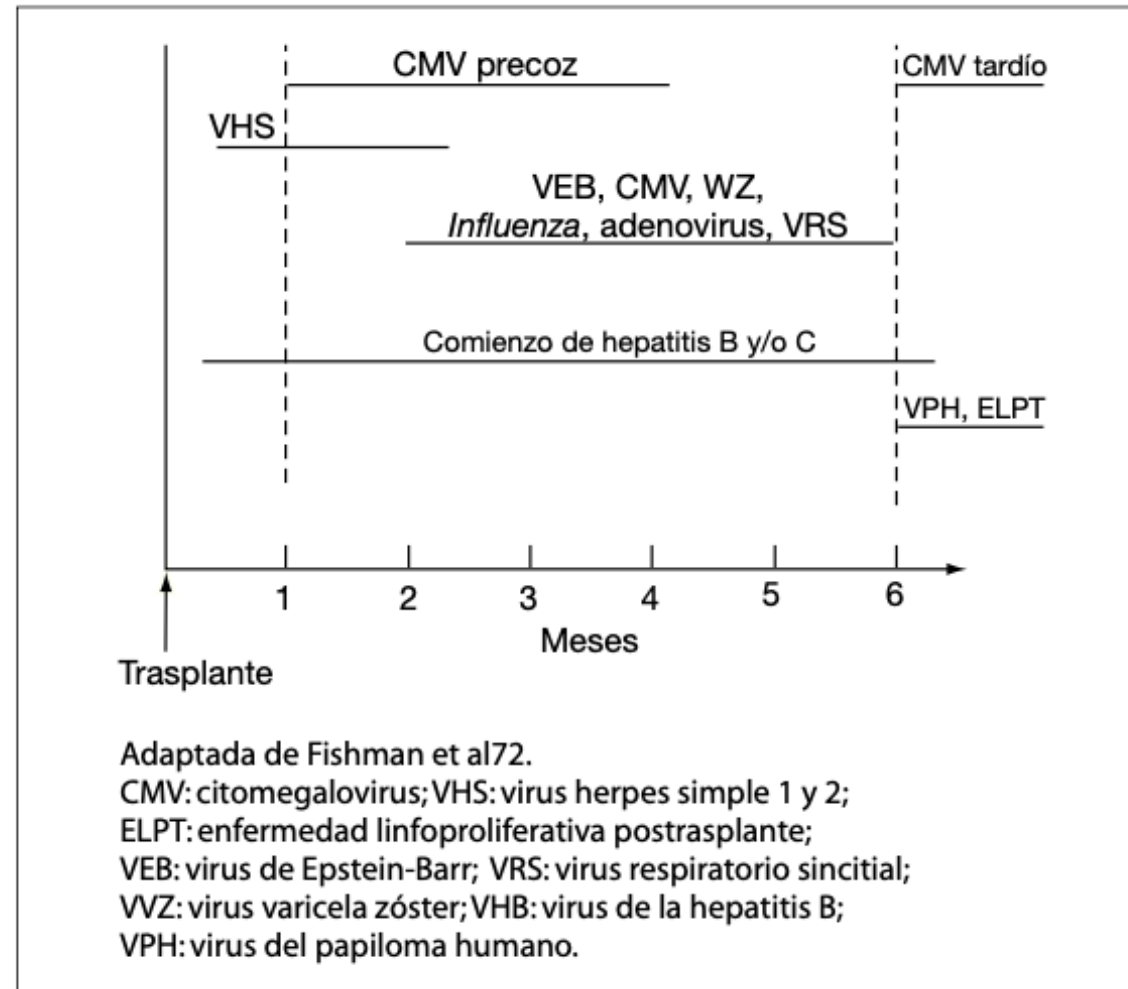
Hemoderivados

Adquirida
comunidad

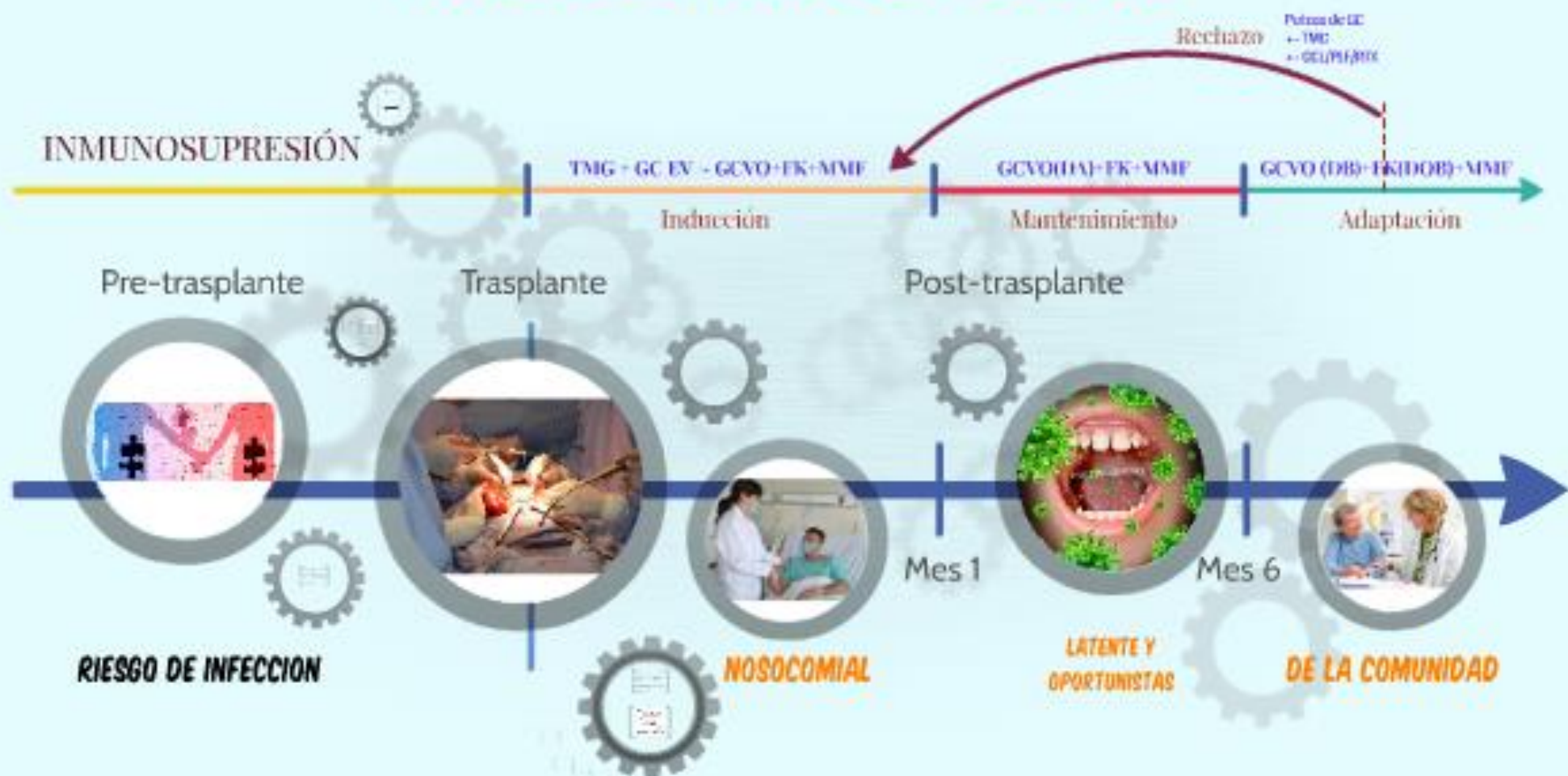
Endógena

Virus latentes

CRONOLOGÍA DE LA INFECCIÓN VIRAL EN EL PACIENTE TRASPLANTADO



INFECCIONES EN EL PACIENTE TRASPLANTADO RENAL



VIRUS RESPIRATORIOS

Influenza, Parainfluenza, Sincitial Respiratorio, Adenovirus, Metaneumovirus, Rhinovirus, coronavirus.

Mayor incidencia en Trasplante pediátrico

Morbi – mortalidad 2-18%

Mayor progresión a neumonía

Coinfección bacteriana o fúngica

Aumentan el riesgo de disfunción crónica del injerto y rechazo agudo

Curso estacional

Sin patrón clínico definido



Table 1. Treatment and preventive measures for respiratory viral infections.

Treatment *		Prevention
Influenza Virus	Neuraminidase inhibitors	Droplet precautions Vaccination Pre-exposure and post-exposure antiviral prophylaxis
Respiratory Syncytial Virus	Ribavirin ± IVIG/steroids	Contact precautions Palivizumab for age < 2 years
Parainfluenza Virus	Ribavirin ± IVIG/steroids? DAS 181-investigational	Contact precautions
Human Metapneumovirus	Ribavirin ± IVIG/steroids?	Contact precautions
Rhinovirus	None	Droplet precautions
Human Coronaviruses	None	Standard precautions
SARS-CoV1, MERS-CoV	Ribavirin, interferon, steroids	Airborne & contact & droplet precautions
Adenovirus	Cidofovir, brincidofovir (investigational), IVIG	Droplet & contact precautions
Bocavirus	None	Standard precautions

* Reduction of immunosuppression is recommended for all severe respiratory illnesses. SARS-CoV1—severe acute respiratory syndrome-coronavirus 1; MERS-CoV—Middle Eastern respiratory syndrome- coronavirus; IVIG—intravenous immunoglobulin.

COVID-19 in pediatric kidney transplantation: The Improving Renal Outcomes Collaborative

Charles Varnell Jr^{1,2} | Lyndsay A. Harshman³ | Laurie Smith¹ | Chunyan Liu¹ | Shiran Chen¹ | Samhar Al-Akash⁴ | Gina-Marie Barletta⁵ | Craig Belsha⁶ | Paul Brakeman⁷ | Abanti Chaudhuri⁸ | Paul Fadakar⁹ | Rouba Garro¹⁰ | Caroline Gluck¹¹ | Jens Goebel¹² | David Kershaw¹³ | Debora Matossian¹⁴ | Corina Nailescu¹⁵ | Hiren P. Patel¹⁶ | Cozumel Pruette¹⁷ | Saritha Ranabothu¹⁸ | Nancy Rodig¹⁹ | Jodi Smith²⁰ | Judith Sebestyen VanSickle²¹ | Patricia Weng²² | Lara Danziger-Isakov^{1,2} | David K. Hooper^{1,2} | Michael Seifert²³

- Recolección de datos 28 centros
- 3014 pacientes TRP en el registro IROC
- 281 pacientes análisis y descripción de resultados
- 24 pacientes TRP COVID +

TABLE 3 Treatment and outcomes for COVID-19-positive patients

Treatment of patient	Positive test (n = 24)
Supportive care only	19 (79.2%)
Reduction of immunosuppression	4 (16.7%)
Highest level of care required	
Outpatient	16 (66.7%)
Inpatient, non-ICU	6 (25.0%)
ICU ^a	2 (8.3%)
Allograft outcome	
No graft-related complications	20 (83.3%)
Acute kidney injury	2 (8.3%)
T cell-mediated rejection	1 (4.2%)
Antibody-mediated rejection	1 (4.2%)
Graft loss	0
Patient outcome	
Self-limited disease	24 (100%)
ARF/SIRS/MODS	0
Death	0

Abbreviations: ARF, acute respiratory failure; MODS, multiple organ dysfunction syndrome; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

DENGUE

■ Cuadro clínico:

Asintomático

Febril

Síndrome Chock

Viremia : 4-7 días / inmunocomprometidos
21 días

Transmisión no vectorial :

- Transfusiones sanguíneas
- Trasplante órgano solido
- Trasplante hematopoyéticos



Dolor de cabeza
muy intenso



Dolor detrás de los ojos



Dolores musculares
y articulares

SÍNTOMAS COMUNES DEL DENGUE



Náuseas o vómitos



Sarpullido



Agrandamiento de
ganglios linfáticos

Received: 16 October 2018 | Revised: 21 November 2018 | Accepted: 28 November 2018

DOI: 10.1111/ctr.13458

ORIGINAL ARTICLE

WILEY **Clinical TRANSPLANTATION**
The Journal of Clinical and Translational Research

Epidemiology and outcomes of dengue in kidney transplant recipients: A 20-year retrospective analysis and comparative literature review

Subencha Pinsai^{1,2} | Sasisopin Kiertiburanakul¹ | Siriorn P. Watcharananan¹ |
Surasak Kantachuvesiri^{3,4} | Sarinya Boongird^{3,4} | Jackrapong Bruminhent^{1,4} 

- 102 casos de Dengue TR
43% infección primaria / 57% secundaria
- 80% Fiebre
- 87% sin signos de alarma / 11.7 % dengue grave
- 66.7% casos severos presento disfunción del injerto
- 95% trombocitopenia duración media 11 días
- Ciclosporina Enf menos grave
- Micofenolato aumenta la gravedad

VIRUS BK

Poliomavirus , virus ADN

Predilección Urotelio

Causa en TR

nefropatía por virus BK (2-10%)

Cistitis Hemorrágica (TMO)

Nefropatía : 60% perdida del injerto al 1 año

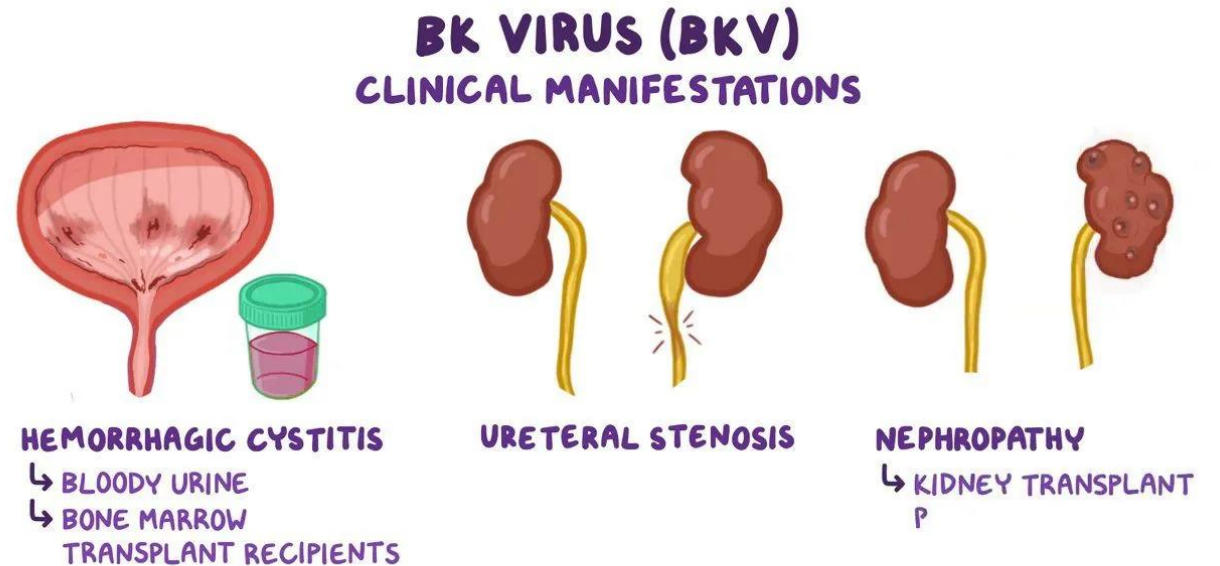
Factores Riesgo:

edad/sexo

tiempo en hemodiálisis

tiempo y grado inmunosupresión

Tratamiento poco satisfactorio : ↓
inmunosupresión



VIRUS BK

Prevención de la nefropatía es la mejor estrategia de manejo en la actualidad.

Screening :

- ✓ Células Decoy en orina (40% sensibilidad)
- ✓ ADN BK por PCR en plasma $>10^7$ /mL:
- ✓ Biopsia renal

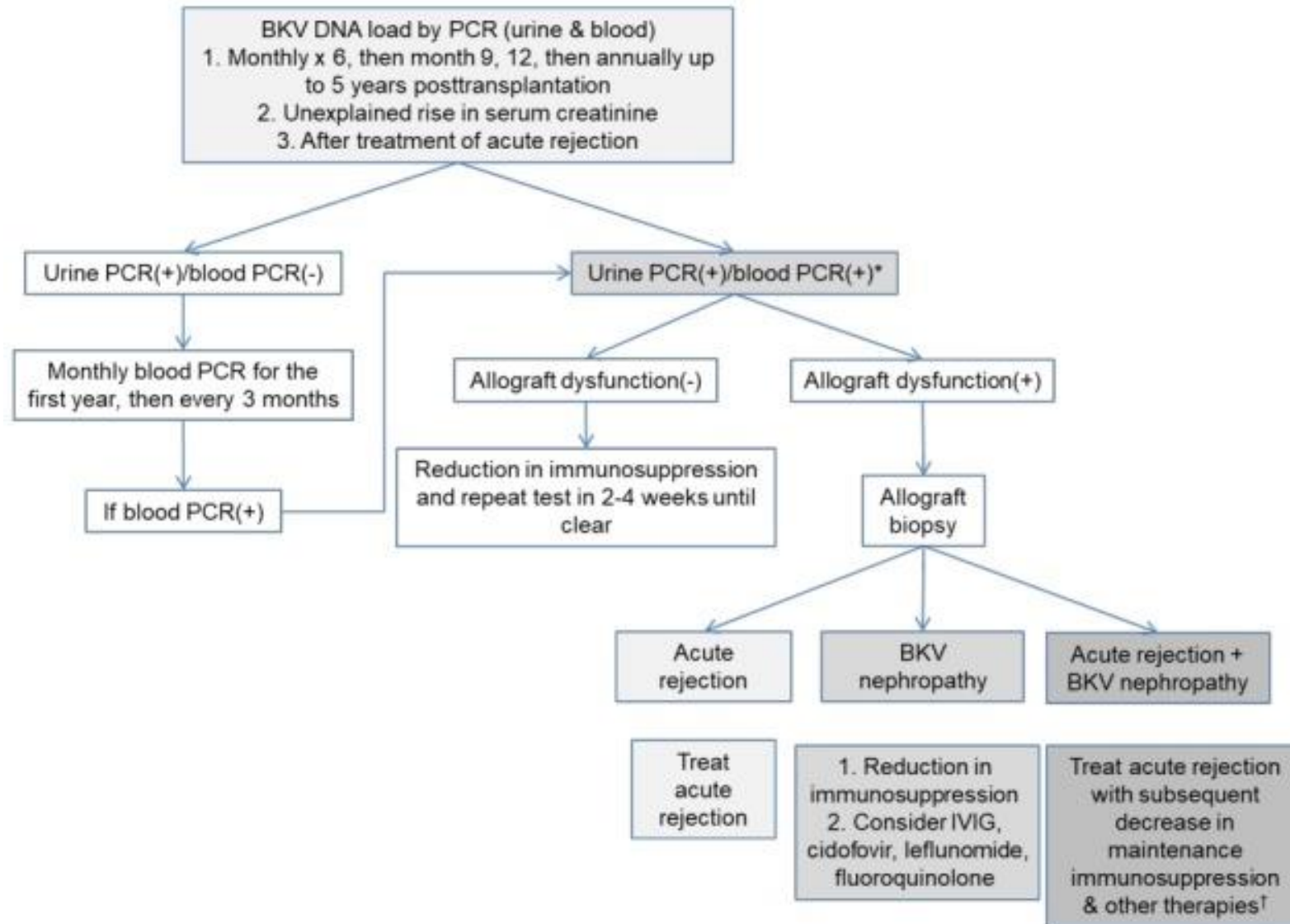
Tabla 2. Estrategias posibles para reducir el nivel de inmunosupresión ante la infección por BK*
(opinión del panel de expertos):

- Reducir dosis de micofenolato/retirada de micofenolato
 - Reducir dosis de tacrolimus
 - Cambio de tacrolimus a CsA
 - Sustituir inhibidor de calcineurina por imTOR
 - Asociar leflunomida
 - Asociar inmunoglobulinas i.v.
 - Usar combinación everolimus + tacrolimus (minimización)
-

CsA: ciclosporina A; imTOR: inhibidores del ligando de la rapamicina en los mamíferos (*mammalian target of rapamycin*); i.v.: intravenosas.

* Se individualizará cada caso en función del riesgo inmunológico y de la gravedad de la infección por BK.

MONITORIZACIÓN VIRUS BK



Rejection

**Infection
Neoplasia**



Immunosuppression



Too little



Too much

VIRUS EPSTEIN BARR (EBV)

90% pacientes pediátricos se infectan antes 5 años

Asociado a enfermedad linfoproliferativa pos trasplante

Incidencia baja 1-3% en TRP

Presentación temprana en los primeros 2 años y presentación tardía 5-10 años

Gol del tratamiento es la erradicación de PTLD y preservar la función del injerto

Tabla 2: Signos y Síntomas en pacientes con trastornos linfoproliferativos

SÍNTOMAS	SIGNOS
Inflamación de glándulas linfáticas	Linfadenopatías
Pérdida de peso	Hepatoesplenomegalia
Fiebre o sudoración nocturna	Nódulos subcutáneos
Dolor de garganta	Agrandamiento amigdalino
Malestar y letargo	Inflamación amigdalina
Congestión sinusal crónica	Signos de perforación intestinal
Dolor abdominal	Ulceraciones mucocutáneas
Anorexia, náuseas, vómitos	Lesiones de masa
Sangrado gastrointestinal	Signos neurológicos focales
Síntomas de perforación intestinal	

Fuente: Clinical Transplantation. 2019;33: e13652.

Tabla 1: Factores de Riesgo de PTLD en receptores de TOS

PTLD temprano (<12 meses post trasplante)	PTLD tardío (>12 meses post trasplante)
Infección primaria por VEB. Tipo de órgano trasplantado (intestino > pulmón > corazón > hígado > páncreas > riñón) Anticuerpos policlonales anti linfocitos. Edad joven del receptor (bebés y niños pequeños).	Duración de la inmunosupresión. Tipo de órgano trasplantado. Mayor edad del receptor (adultos).

Fuente: Clinical Transplantation. 2019;33: e13652.

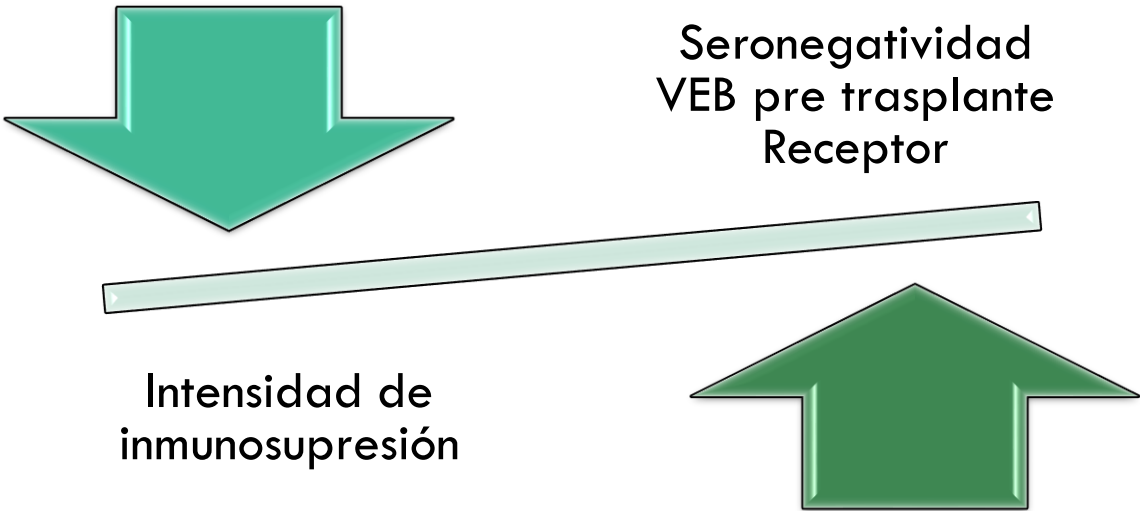


Table 1

Overview of management strategies based on classification of PTLD.

PTLD Category	General management strategies
Early lesions/non-destructive PTLD • Plasmacytic hyperplasia • Infectious mononucleosis-like • Florid follicular hyperplasia	Reduction of IS
Polymorphic	Reduction of IS + rituximab (if CD20+) *Chemotherapy/surgery in certain patients
Monomorphic • Diffuse large B cell • Burkitt lymphoma • Plasma cell neoplasm • Peripheral T-cell lymphoma, NOS • EBV + T/NK-cell lymphoma	<u>CD20 (±) PTLD:</u> Reduction of IS + rituximab ± chemotherapy (CHOP) <u>CD20 (–) PTLD and/or not candidate for rituximab:</u> Reduction of IS + combination chemotherapy (CHOP) *Surgery is reserved for patients with perforation or obstruction *EBV-CTLs may be preferred over chemotherapy in some cases
Classic Hodgkin lymphoma-like	Chemotherapy ± radiation per protocols for classic HL

CITOMEGALOVIRUS

Herpes Virus afecta a Humanos

Infección 1^{ra} → Latente

infección viral oportunista más frecuente en los receptores deTx

morbimortalidad significativa en esta población
prevalencia 27-40%

tiene efectos directos e indirectos a su capacidad inmunomoduladora.

Se asocia con aumento de otras infecciones y con rechazo agudo y crónico



INFECCION POR CMV

Aislamiento del virus o detección de proteínas del virus o ADN/mARN en cualquier líquido o tejido corporal.

ENFERMEDAD POR CMV

Paciente con infección por CMV presenta síntomas y signos.

b.1. Síndrome viral: viremia +

Alteraciones inespecíficas del laboratorio

Manifestaciones clínicas inespecíficas: fiebre, astenia, mialgias.

b.2. Enfermedad invasiva o visceral:

QUE CAUSA LA INFECCIÓN POR CMV

Enfermedad invasiva

Pérdida del injerto

Disminución de la tasa de filtrado glomerular

Gastroenteritis/ Hepatitis

Neumonía

Retinopatía

Microangiopatía trombótica / Enfermedad renal crónica

Diabetes de Novo

Muerte



FACTORES DE RIESGO

- a. Estado serológico (IgG) del D/R.
- b. Intensidad de la inmunosupresión
- c. Tipo de órgano trasplantado.

Tabla 1. Grupos de riesgo de infección por CMV en orden decreciente según el estado serológico del donante

CMV órgano	CMV receptor	Origen del injerto	Riesgo
+	–	Cadáver	Máximo
+	–	Donante vivo	
+	+	Cadáver o donante vivo	↑
–	+	Cadáver o donante vivo	
–	–	Cadáver o donante vivo	Mínimo

DIAGNOSTICO

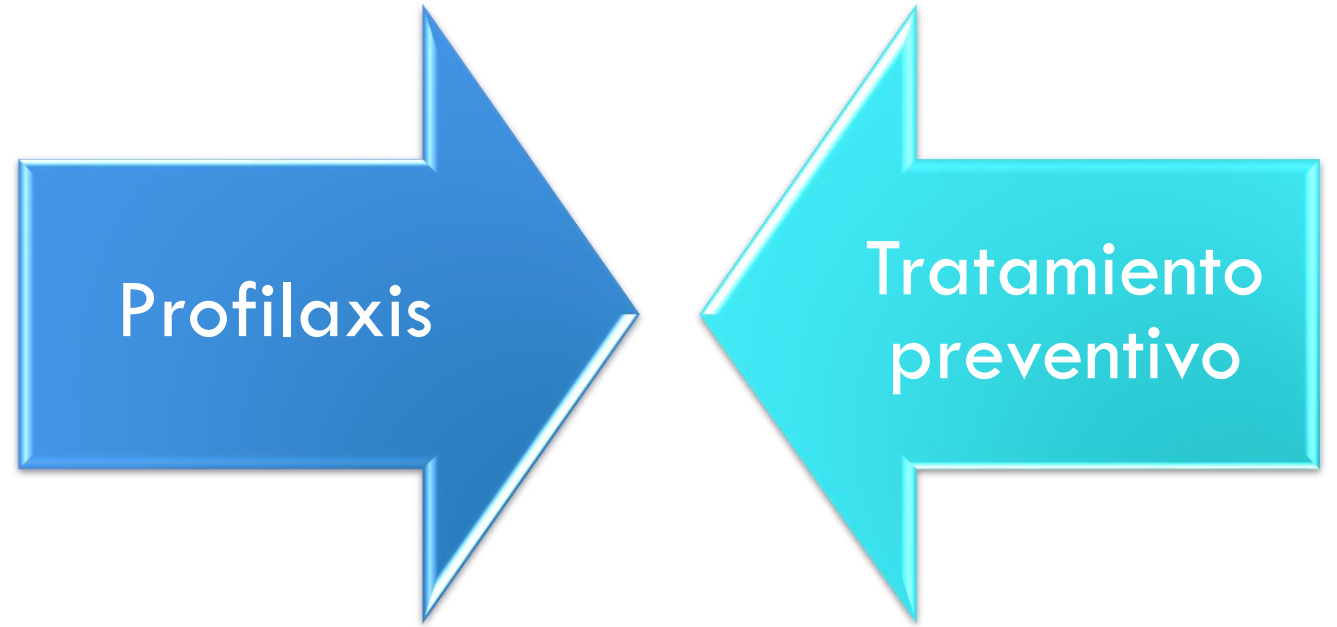
La carga viral (PCR cuantitativa) es el método de elección para diagnóstico rápido de infección en el post Tx de órgano sólido

La antigenemia pp65 es un método alternativo con menor sensibilidad

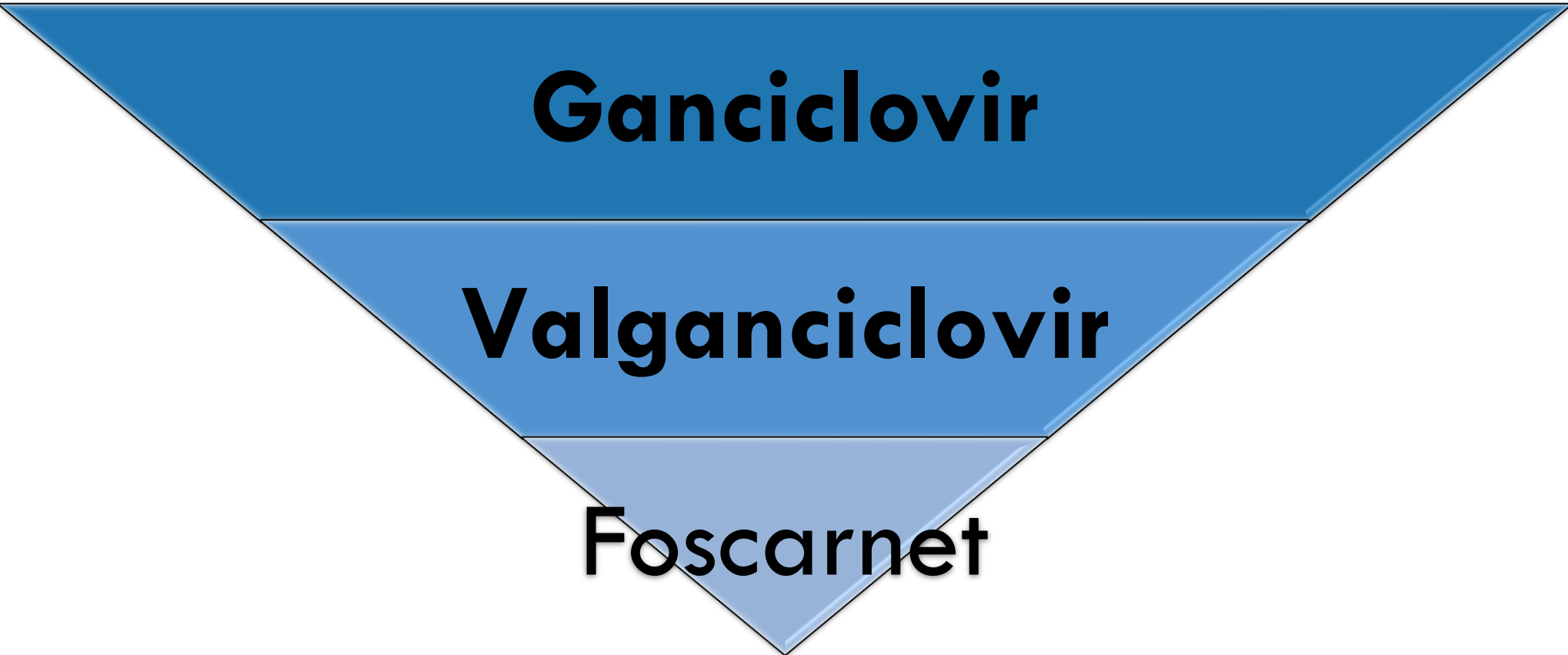
ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Aún no hay consenso internacional respecto de la estrategia más costo/efectiva

Se utiliza ganciclovir parenteral o valganciclovir oral.



TRATAMIENTO



Ganciclovir

Valganciclovir

Foscarnet

PRESENTACIÓN CASO

Masculino
14 años

ERC E-IV (pre diálisis)

Valva de uretra posterior + Reflujo vesicoureteral bilateral grado V

Operado de reimplante ureteral bilateral + corrección de valva de uretra

Ant. Infección de vías urinarias de repetición

Esquema de vacunas completo

Alergias negadas

Ultima infección de vías urinarias 2019

Profilaxis TMP/SMX dosis diaria

CUGM sin RVU, vejiga con gran capacidad, vacía completa

PREPARACION TRASPLANTE RENAL

RECEPTOR

Tipificación O RH +

Hb 13.2 gr/dL hto 38.9%

Creatinina 6 gr/dL BUN 65

Cultivos negativos

CMV IGG (-) IGM (-)

EBV IGG (-) IGM (-)

HERPES I/II IGG (-) IGM (-)

Quantiferon-Tb (-)

HCV negativo

HTLV 1/2 negativo

HIV 1/2 negativo

HBS AG negativo

DONANTE

Tipificación O RH +

Hb 12 gr/dL hto 37 %

Creatinina 0.7 gr/dL BUN 10

Cultivos negativos

CMV IGG (+) IGM (-)

EBV IGG (+) IGM (-)

HERPES I/II IGG (+) IGM (-)

Quantiferon-Tb (-)

HCV negativo

HTLV 1/2 negativo

HIV 1/2 negativo

HBS AG negativo

Candidato
a
trasplante

Masculino 14 años
IRC E IV pre diálisis
Trasplante renal donante vivo relacionado

Virales negativos
Riesgo Alto CMV
Bajo riesgo inmunológico
2 Cross match negativo

Inducción inmunosupresión
Basiliximab
Metilprednisolona

TRASPLANTE RENAL DONANTE VIVO RELACIONADO

Tiempo isquemia 45 min

Creatinina pre 6.4 mg/dl

- **Inmunosupresión mantenimiento**

Prednisona 2mgkdi DR

Tacrolimus 0.10 mgkdia

Micofenolato Mofetil 666 mgm²

- **Profilaxis**

Valganciclovir

TMP/SMZ

Nistatina

PRIMERA SEMANA POS TRASPLANTE

CREATININA



1.8 mg/dl

POLIURIA

14,000 ml/día

Desmopresina
Hidroclorotiazida

PIEBRE

NEUMONIA ??

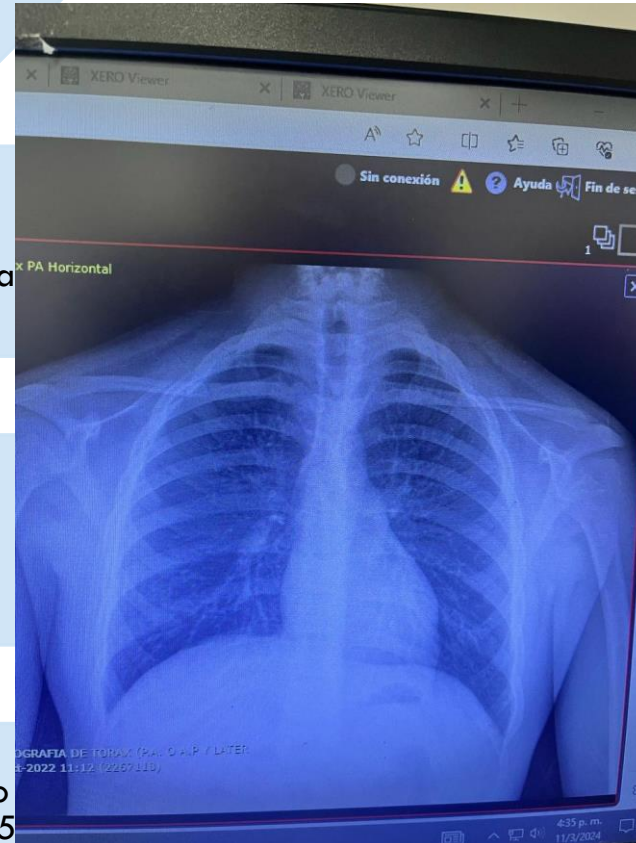
LINEZOLID

EGRESO
8VO DIA

Creatinina 1.64
mg/dl

Cultivos negativos
reactantes de fase
aguda negativos

TMP/SMZ diario
nistatina Valixa 45
mg/48hrs

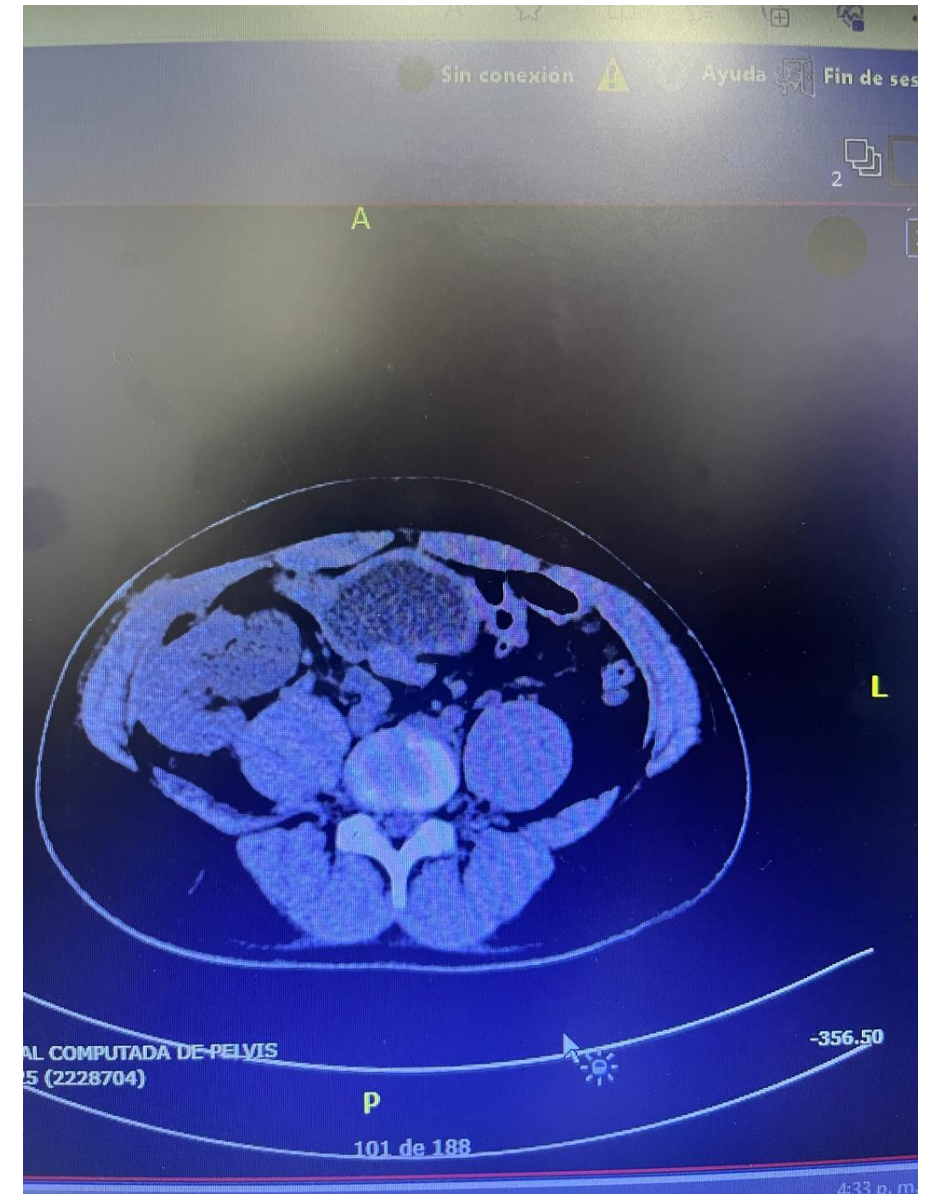


SEGUIMIENTO PRIMER MES

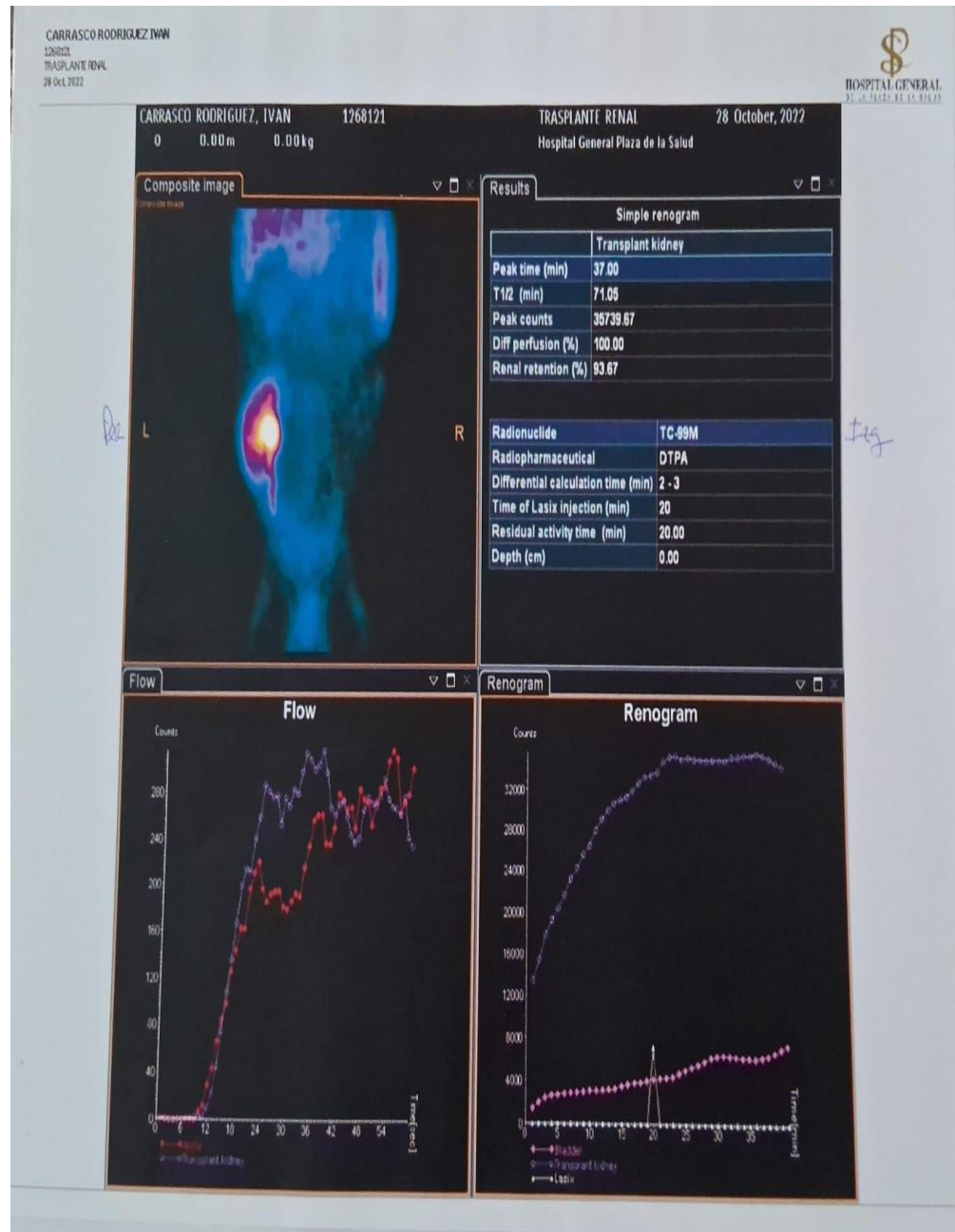
↑ creatinina
6.2 gr/dL

Poliuria

TAC dilatación
pielocalicial
Líquido
perirenal



Gammagrafía injerto renal Dtpa



FUGA URINARIA

Reimplante ureteral

The Story Begins

Tx: Carbapenemicos

Egreso TMP/SMZ + Valixa 450 mg c/48hrs

Inmunosupresión mantenimiento

2do
mes
pos
KT

Catéter Doble J
IVU febril pseudomonas
Reacción urticariforme cefalosporina
Tx carbapenemicos

Elevación creatinina 4.2 mg/dl
Pancitopenia

RETIRO CATETER DOBLE J

2DO – 4TO MES

- ✓ IVU RECURRENTES PSEUDOMONAS
- ✓ ALERGIA CEFALOSPORINA
- ✓ TX CARBAPENEMICOS
- ✓ HIPERGLICEMIAS TX INSULINA
- ✓ GASTROENTERITIS SIN AISLAMIENTO DE GERMEN
- ✓ INFLUENZA +
- ✓ ELEVACION DE CREATININA 3.2 mg/dl

JANUARY	FEBRUARY	MARCH	APRIL
S M T W T F S 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	S M T W T F S 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28	S M T W T F S 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	S M T W T F S 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
MAY	JUNE	JULY	AUGUST
S M T W T F S 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	S M T W T F S 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30	S M T W T F S 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	S M T W T F S 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
SEPTEMBER	OCTOBER	NOVEMBER	DECEMBER
S M T W T F S 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	S M T W T F S 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	S M T W T F S 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30	S M T W T F S 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31



QUE HACEMOS ?

1. SEROLOGIA PARA CMV

2. PCR CMV

3. BIOPSIA INJERTO RENAL

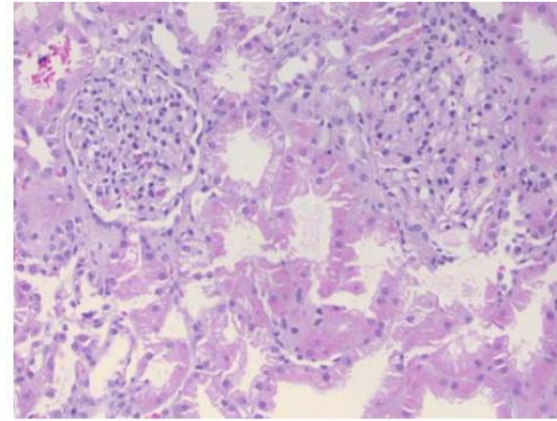
	Resultado	Unidad	Valores de Referencia	
CITOMEGALOVIRUS-IGG			Validado por: mrobkatt 02/11/2022 11:38a.m.	
CITOMEGALOVIRUS - IGG (ELFA)	9.00	aU/mL	VALOR	INTERPRETACIÓN
			< 4	Negativo
			Entre 4 y 6	Dudoso
			>= 6	Positivo
CITOMEGALOVIRUS-IGM			Validado por: asanchez 02/11/2022 12:31p.m.	
CITOMEGALOVIRUS - IGM (ELFA)	1.83	índice		
INDICE	INTERPRETACIÓN			
< 0.70	Negativo			
Entre 0.70 y 0.90	Dudoso			
>= 0.90	Positivo			
Observación: La interpretación de los resultados debe hacerse teniendo en cuenta el contexto clínico y eventualmente los resultados de otras pruebas. Ante un resultado dudoso se recomienda volver a realizar la prueba 10 a 15 días más tarde y de acuerdo a criterio médico.				

This electronic signature indicates that the pathologist has personally reviewed the available gross and/or microscopic material and has based the diagnosis on that evaluation.

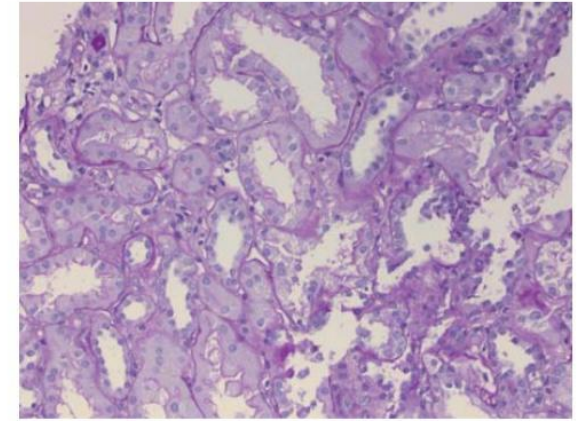
BIOPSIA INJERTO RENAL

INJURIA TUBULAR AGUDA DIFUSA

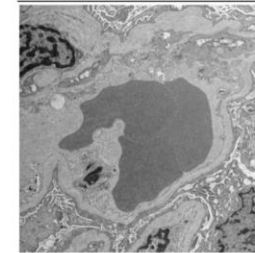
NEGATIVA RECHAZO AGUDO



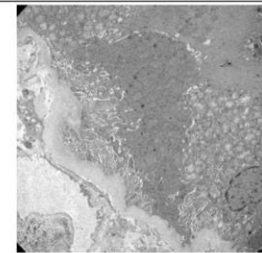
Gloms Int



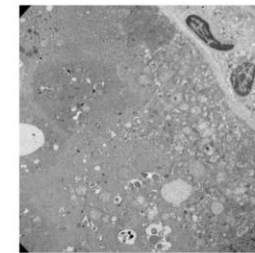
Pas Int2



Electron Micrograph



Electron Micrograph



Electron Micrograph

Gross Description: (James Prunzon)

1. Received in formalin, labeled with the patient's name, unit number and "kidney graft" are 2 tan cylindrical soft tissues, ranging from 0.5 x 0.1 and 1.5 x 0.1 cm, which are filtered into a mesh bag and submitted in toto in one cassette.
2. Received in Michel's fixative, labeled with the patient's name and unit number only is a 1.3 x 0.1 cm tan cylindrical soft tissue which is held overnight for immunofluorescent studies.
3. Received in glutaraldehyde, labeled with the patient's name and unit number only is a 1.1 x 0.1 cm tan cylindrical soft tissue which is placed in refrigerator and held overnight for electron microscopy studies.

PCR CMV

	Resultado	Unidad	Valores de Referencia
CITOMEGALOVIRUS DNA-PCR			
Validado por: <i>dymsa</i> 09/11/2022 08:50a.m.			
CITOMEGALOVIRUS (CMV) DNA	Detectado		
CARGA VIRAL CMV	611,507	UI/mL	
Rango de Cuantificación: 100 - 1,000,000 UI/mL			
CARGA VIRAL CMV (LOG)	5,79	Log	
Rango de Cuantificación: 2.00 Log - 6.00 Log UI/mL			
Muestra: Plasma			
Método: PCR-RT (en tiempo real)			
Observación: Se realizó un cambio de metodología desde el 20 de mayo del 2022 y los valores no son comparables a los previos.			

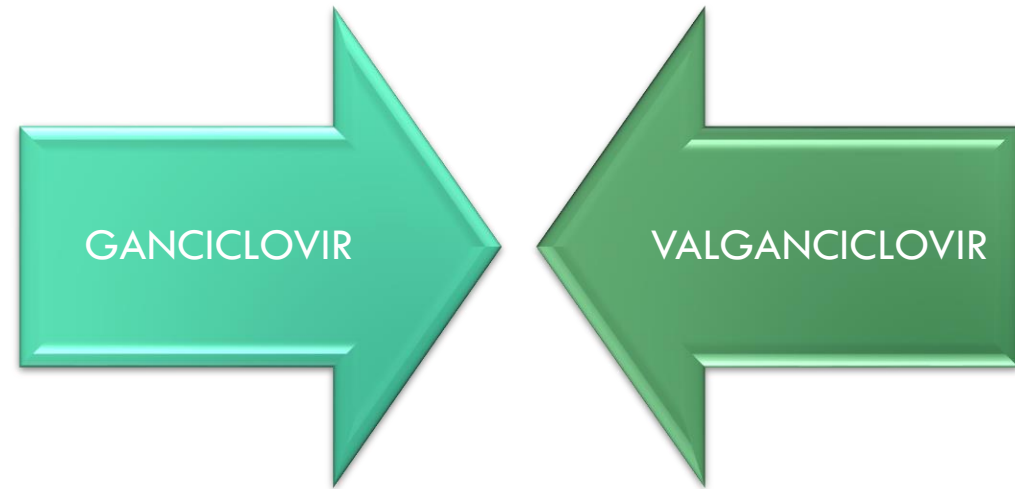
CARGA VIRAL CMV 611,507 UI/mL

ESTRATEGIAS TRATAMIENTO INFECCIÓN CMV

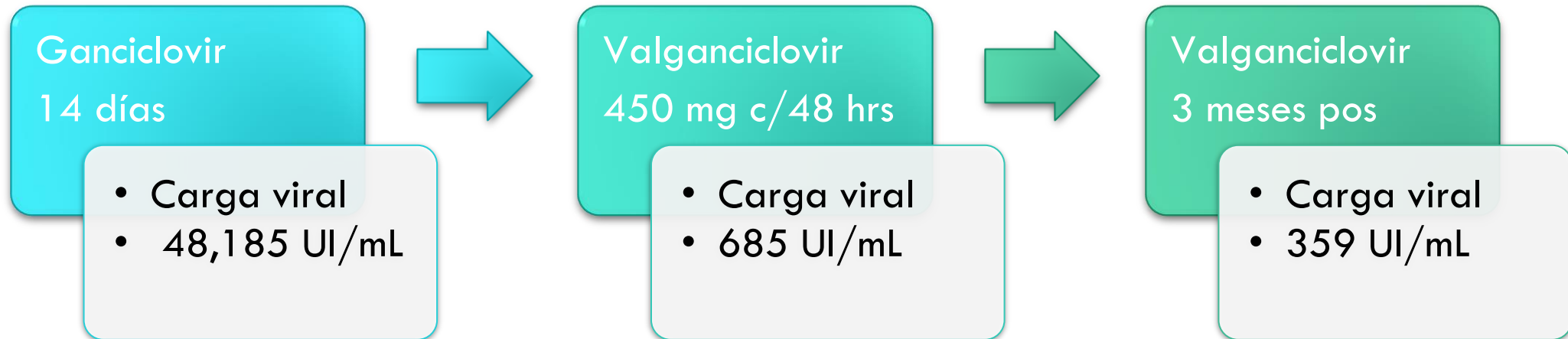
1. DISMINUCIÓN INMUNOSUPRESIÓN

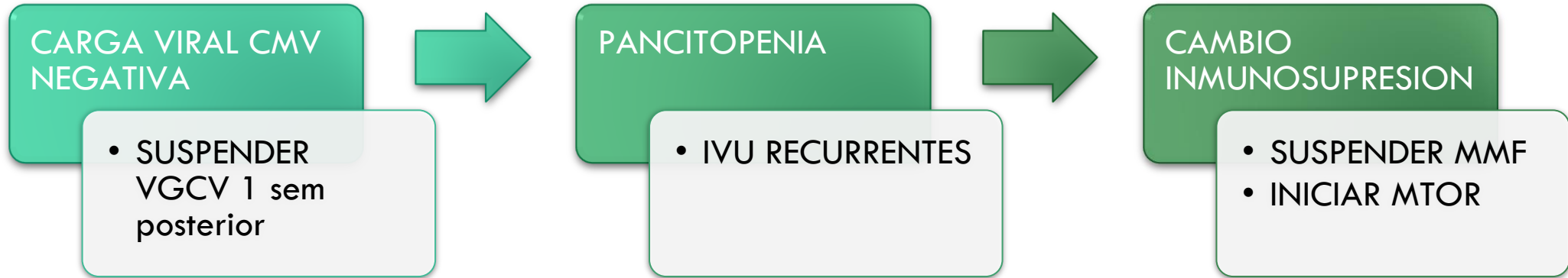
- Tacrolimus 6-7 ng/dL
- Ac. Micofenólico 240 mgm²scdia
- Prednisona 5 mg/día

2. ANTIVIRALES



EVOLUCION TRATAMIENTO





The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation

Camille N. Kotton, MD,¹ Deepali Kumar, MD,² Angela M. Caliendo, MD, PhD,³ Shirish Huprikar, MD,⁴ Sunwen Chou, MD,⁵ Lara Danziger-Isakov, MD, MPH,⁶ and Atul Humar, MD⁷
on behalf of the The Transplantation Society International CMV Consensus Group

Children with recurrent CMV DNAemia or disease (at least 2 episodes) may benefit from secondary antiviral prophylaxis. The duration of secondary prophylaxis depends on immuno-

infections, and other risk factors. Conversion to mTOR inhibitor based immunosuppression in pediatric kidney transplant recipients may provide some protection against recurrent CMV.

- EVEROLIMUS (4-5 ng/dL)
- TACROLIMUS (niveles 2-3 ng/dL)
- PREDNISONA 5 mg/dia

ACTUALMENTE

UN AÑO LIBRE INFECCIONES
URINARIAS

CREATININA	2.1 mg/dL
BUN	28 mg/dL
Hb	13.5 gr/dL
hto	41.7%
Plaquetas	234 mil



Anonymous uploader

OPEN

The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation

Camille N. Kotton, MD,¹ Deepali Kumar, MD,² Angela M. Caliendo, MD, PhD,³ Shirish Huprikar, MD,⁴ Sunwen Chou, MD,⁵ Lara Danziger-Isakov, MD, MPH,⁶ and Atul Humar, MD⁷
on behalf of the The Transplantation Society International CMV Consensus Group

- Factores de riesgo similares que adultos
 - Rechazo agudo por intensificación de inmunosupresión
 - Tiempo de Isquemia prolongada (fría)
 - Receptores añosos
 - Femeninas
- Donantes fallecidos añosos
- Infección de Novo
- Profilaxis D+/R- o D-/R-
- GCV vs VGCV
- Toxicidad del tratamiento

QUE DEBEMOS RECORDAR

CMV prevalencia en pediatría 15%

Niños seronegativos y la inmunosupresión reactiva infección con consecuencias severas

Tiempo infección ocurre después del 4to mes trasplante

importante estadificar riesgo de los pacientes , alto, intermedio y bajo

Alto riesgo deben de tener profilaxis 3-6 m



Editorial

Prophylaxis, Preemption and Drug Resistance in CMV Infection: Too Little, Too Much or Just Right?

Determinar carga viral

Limitar intensificación de la inmunosupresión

Intensificar la monitorización

Profilaxis pre trasplante GCV vs VGCV

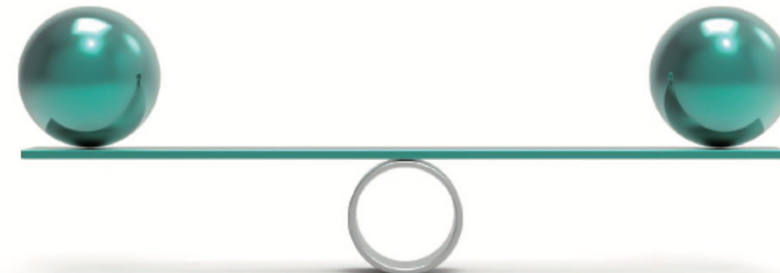
Toxicidad

Resistencia del virus

Costos

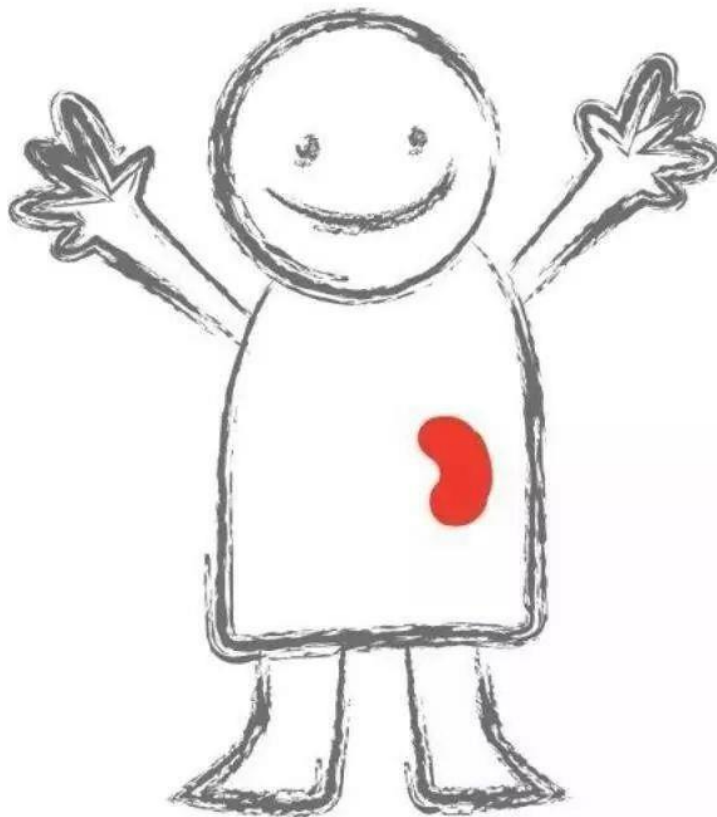
Not Too Much
Not Too Little

Just Right.



- Estamos estadificando el riesgo de infección ? Inmunosupresión ?
- Cual es el medicamento ideal para la profilaxis ?
- Cuanto tiempo ?
- Seguimiento con Carga viral aunque estén asintomáticos ?
- Soportamos los Costos ?
- Resistencia al tratamiento, que opciones tenemos en nuestro país ?





¡GRACIAS!



Instituto
Nacional
de Pediatría



PERFIL SOCIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN EDAD PEDIÁTRICA EN REPÚBLICA DOMINICANA

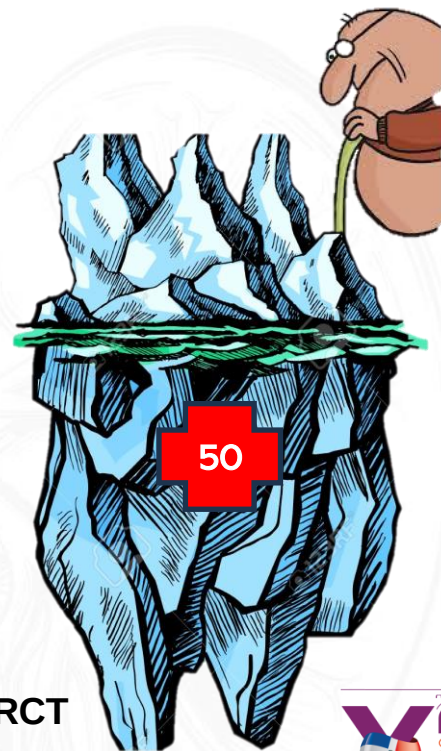
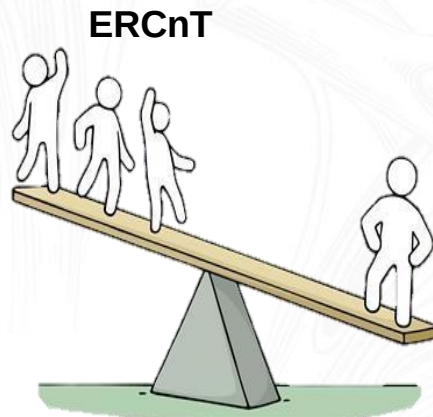
DRA. ANKIA MORA

13/8/2024





PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA MUNDIAL





Incidencia 1,141
pacientes

2020
4,265

prevalencia ERC
en etapa dialítica
4.18/10,000
hab.

DISTRIBUCIÓN POR RANGO DE EDAD

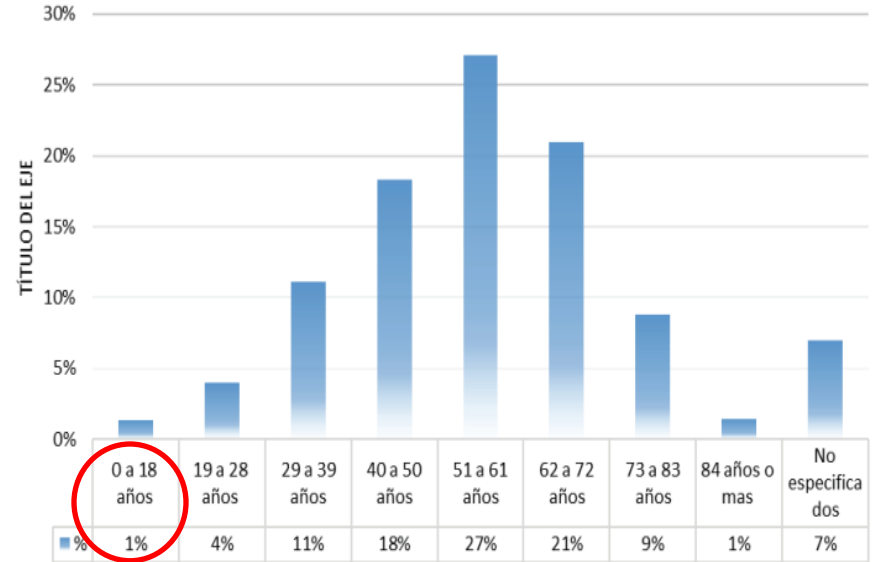


Gráfico 3

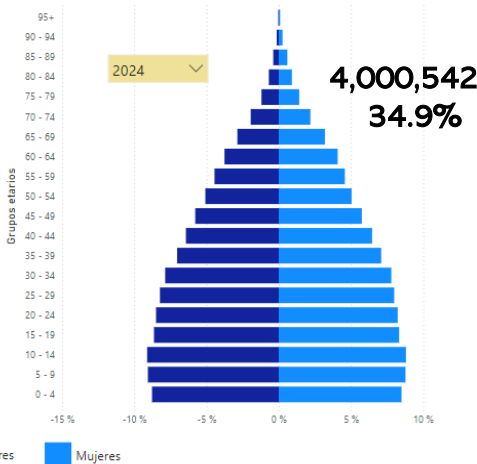
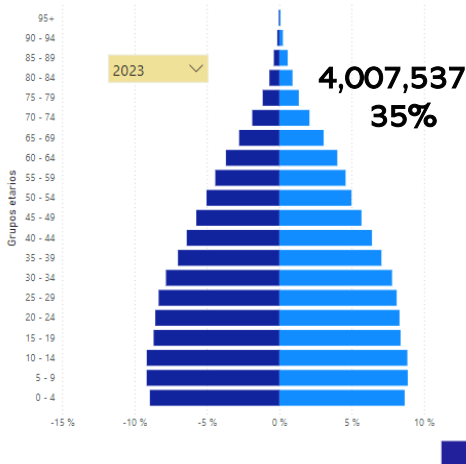
Fuente : Registro Nacional de Diálisis 2022

Population of the Dominican Republic (2024 and historical)

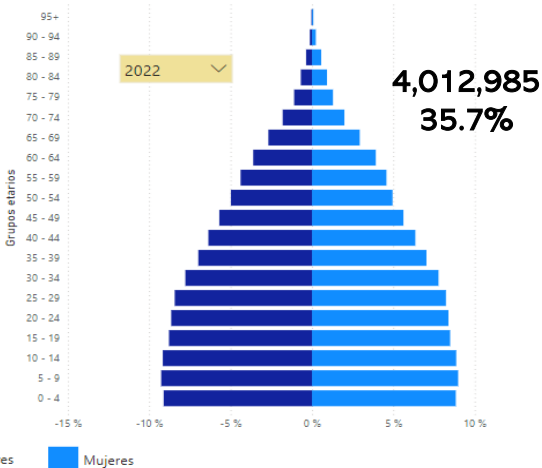
Year	Population	Yearly % Change	Yearly Change	Migrants (net)	Median Age	Fertility Rate	Density (P/Km ²)	Urban Pop %	Urban Population	Country's Share of World Pop	World Population	Dominican Republic Global Rank
2024	11,434,005	0.89 %	101,033	-28,884	28.1	2.20	237	85.7 %	9,803,213	0.14 %	8,118,835,999	83
2023	11,332,972	0.93 %	104,151	-29,099	27.8	2.21	235	85.2 %	9,651,617	0.14 %	8,045,311,447	84
2022	11,228,821	1.00 %	110,948	-29,294	27.4	2.25	232	84.6 %	9,495,433	0.14 %	7,975,105,156	84

Figura 1. Pirámides de población de República Dominicana, años 2000 y 2023

Pirámide poblacional de República Dominicana, años 2023 y 2024



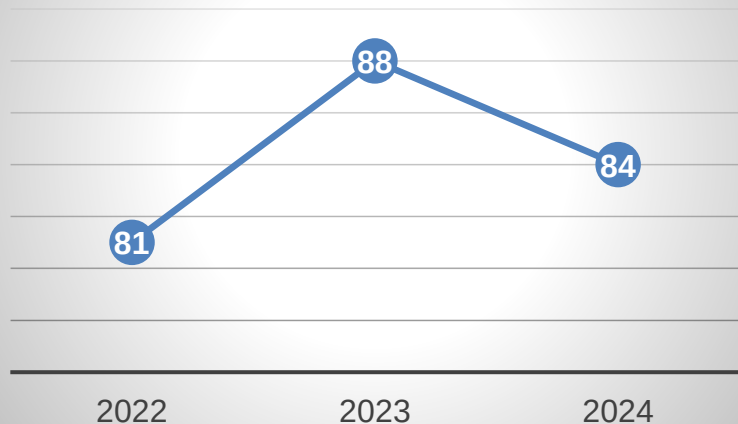
República Dominicana, años 2023 y 2022



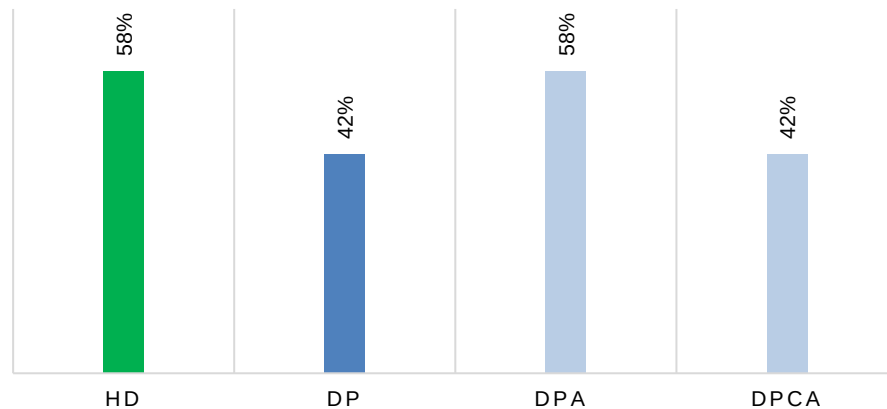
Fuente de datos: Naciones Unidas, Departamento de Asuntos Económicos y Sociales, División de Población, World Population Prospects 2022, Rev. 1. Nueva York: Naciones Unidas; 2022. Disponible en: <https://population.un.org/wpp/>. «GINI index (World Bank estimate) - República Dominicana» (en inglés). Banco Mundial. Parámetro desconocido [https://data.worldbank.org/indicator/SI.POV.GINI?locations].



PREVALENCIA PACIENTES CON ERCT EN TERAPIA DIALÍTICA



MODALIDADES DE TERAPIA DIALÍTICA

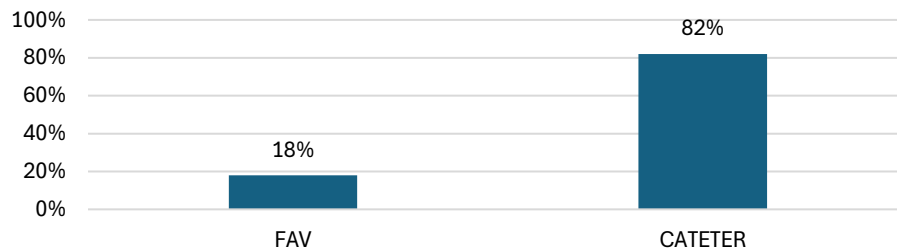


20 NIÑOS POR
C/1.000,000
DE POBLACION
PEDIÁTRICA



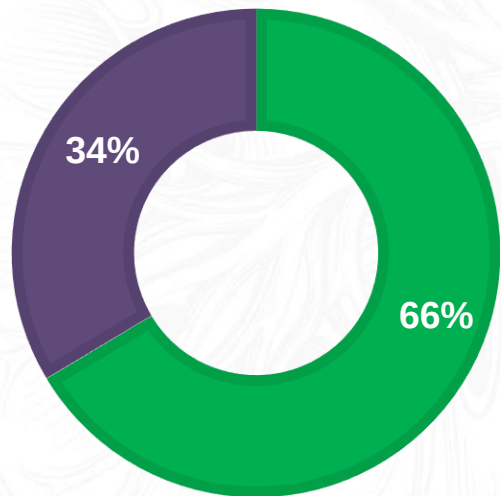
DIÁLISIS

ACCESO VASCULAR HD

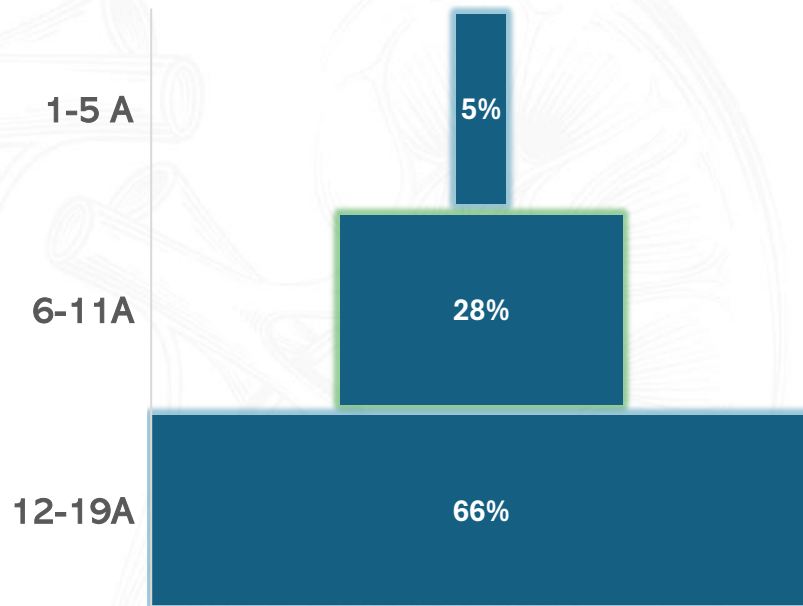


■ VARONES

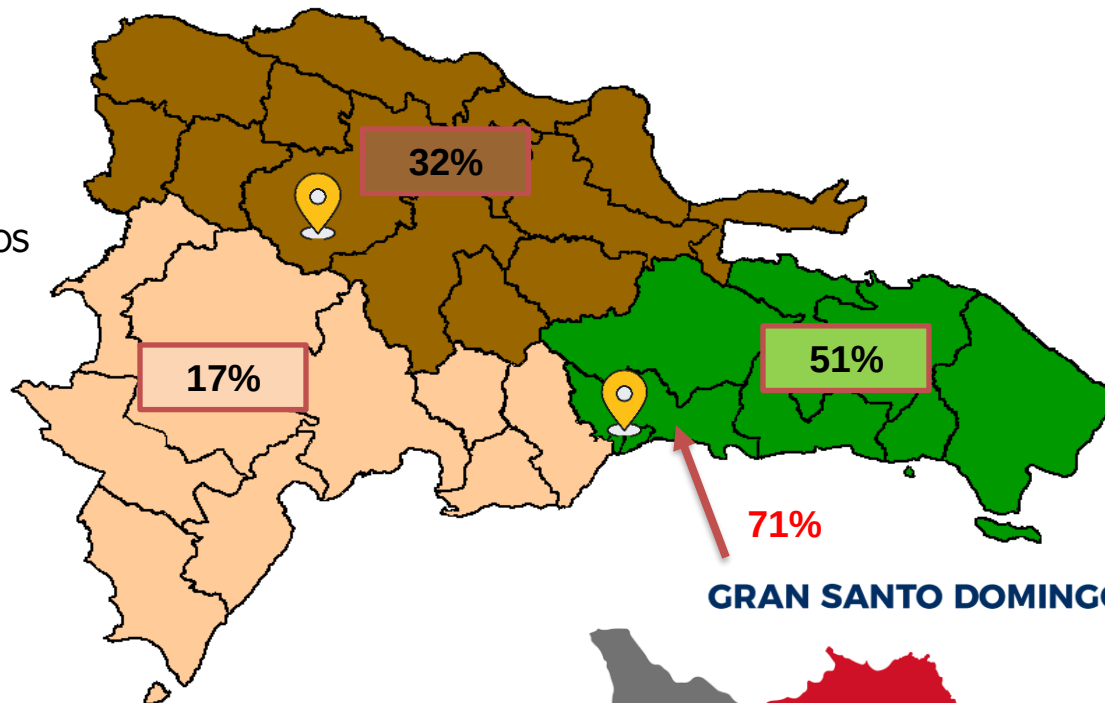
■ HEMBRAS



POBLACIÓN POR EDAD



HAITIANOS
0.4%



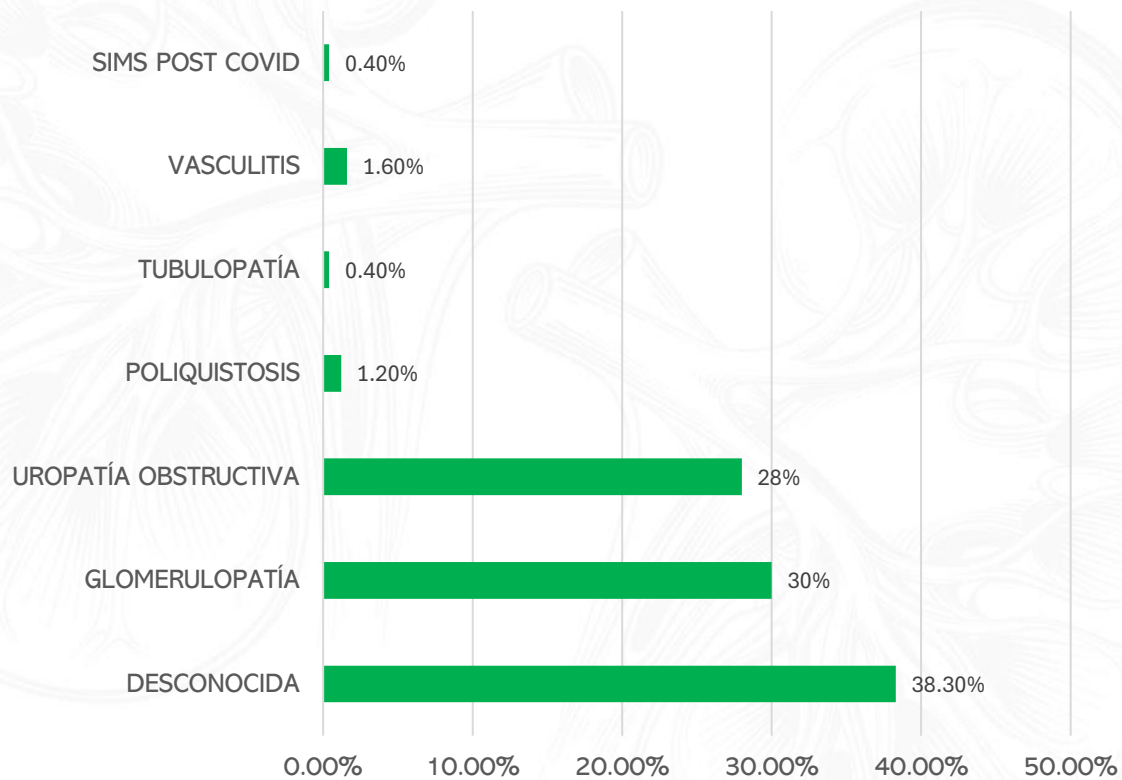
GRAN SANTO DOMINGO



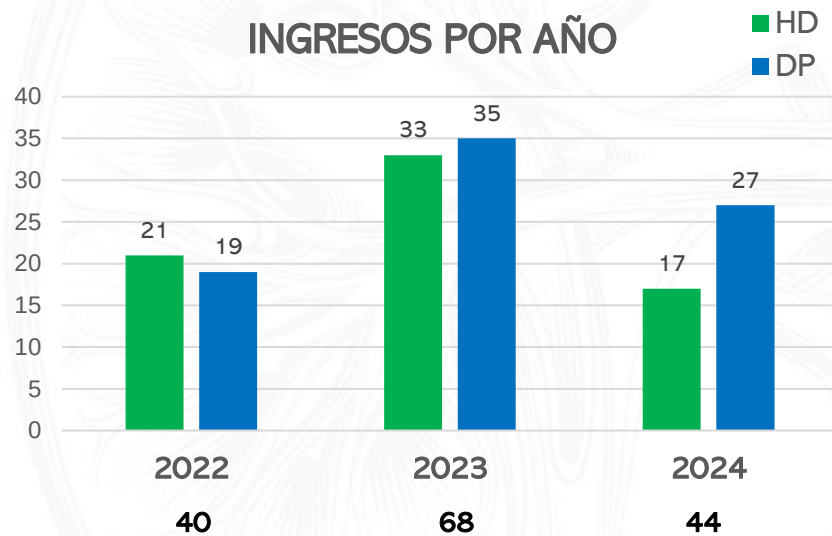
 **UNIDADES
HD Y DP**



CAUSAS DE ERC EN PACIENTES EN DIÁLISIS



INGRESOS POR AÑO

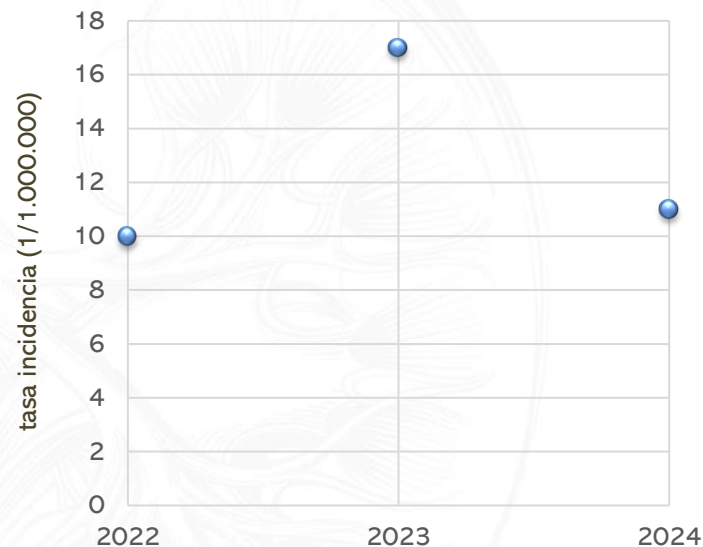


INCIDENCIA

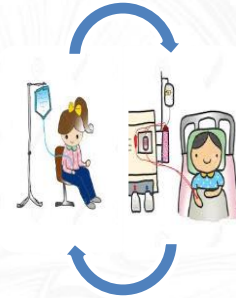
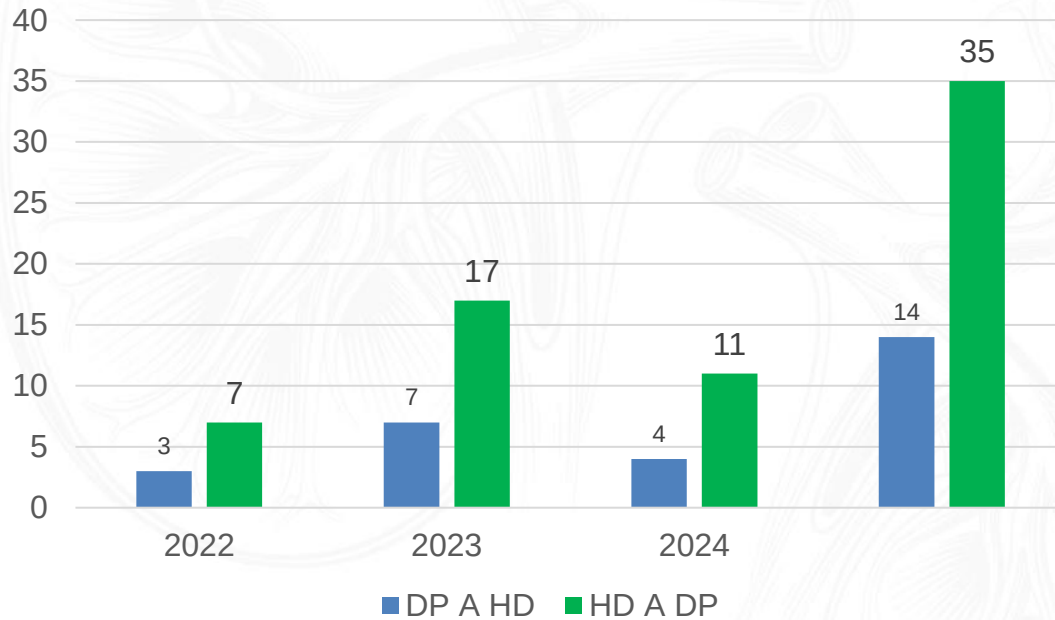


3-6 PX
NUEVOS/MES

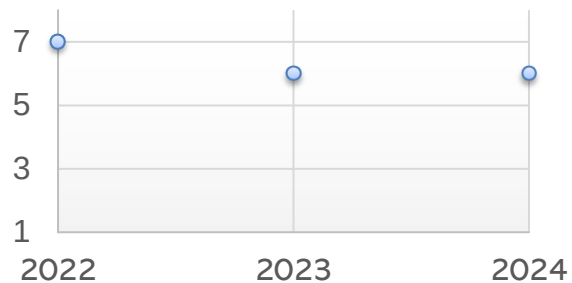
INCIDENCIA ERCT EN DIÁLISIS



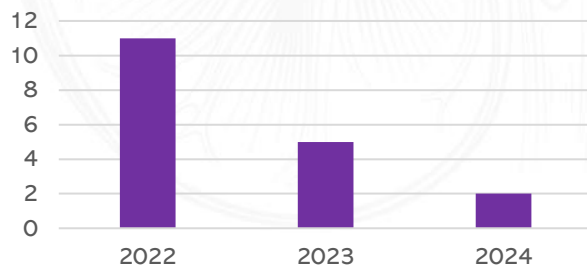
CAMBIOS DE MODALIDAD



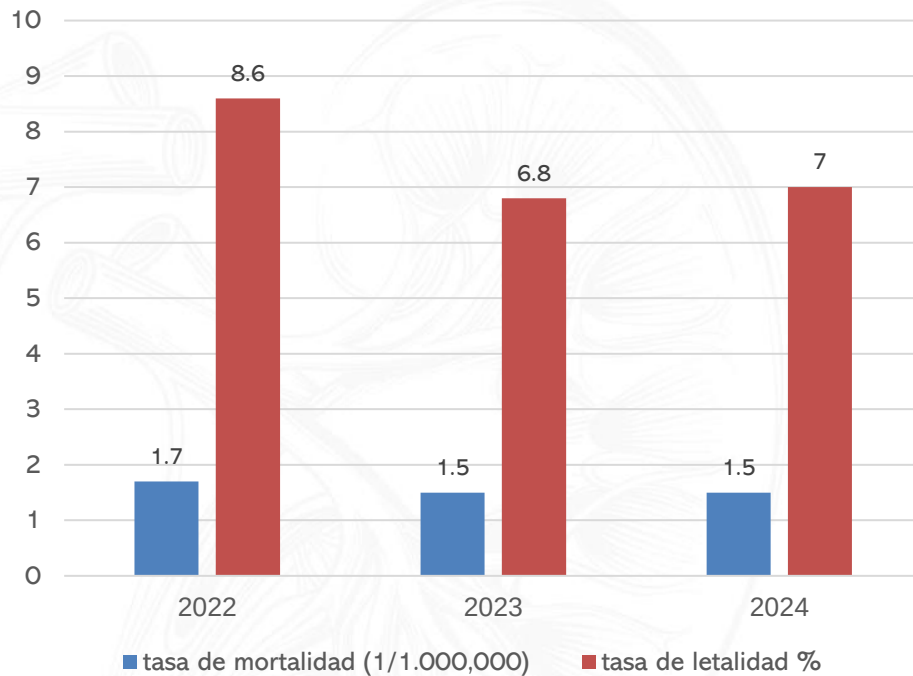
FALLECIMIENTOS POR AÑO



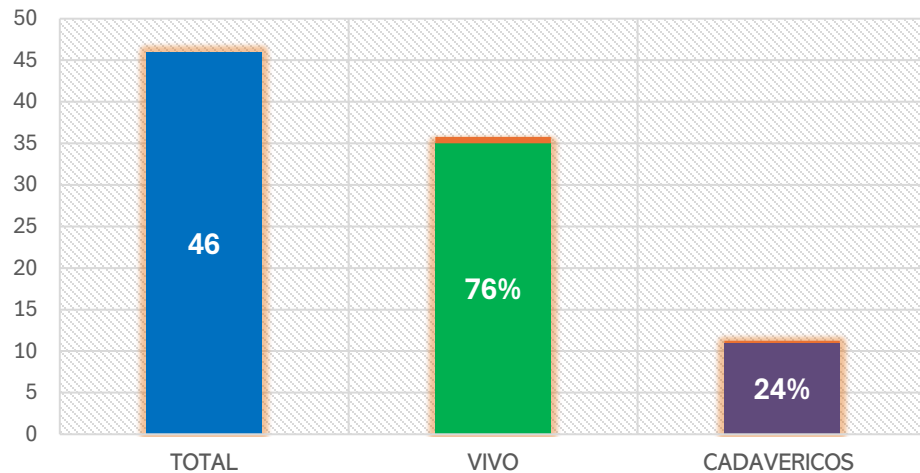
REFERIDOS A UNIDADES DE ADULTO



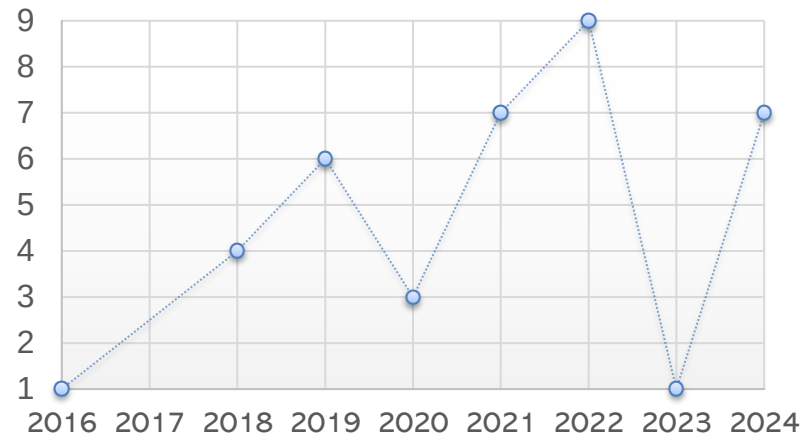
MORTALIDAD - LETALIDAD ERCT EN DIÁLISIS



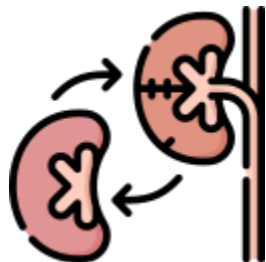
TRASPLANTES RENALES 2016-2024



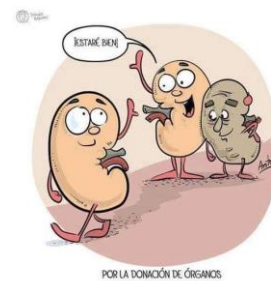
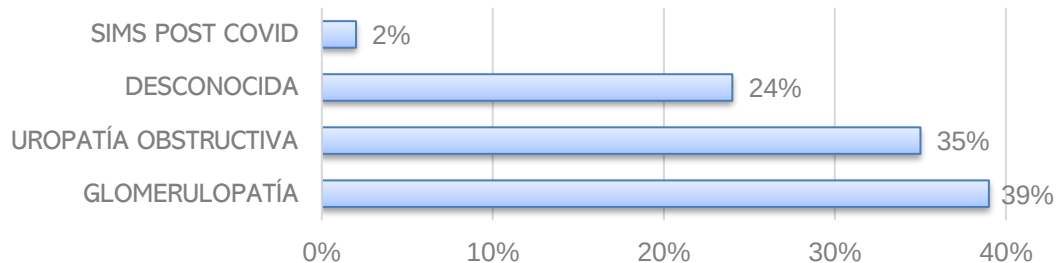
NÚMERO DE TRASPLANTES RENALES POR AÑO



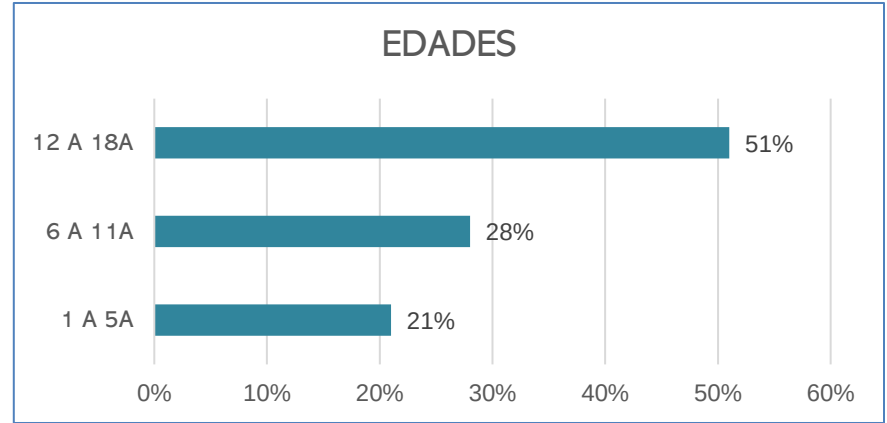
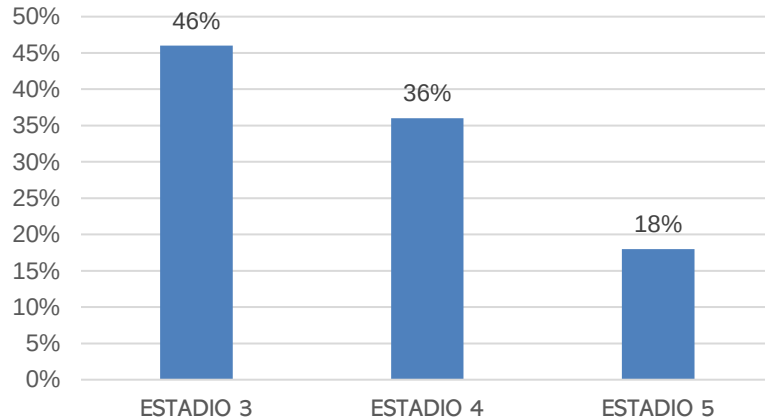
*quedaron 8 por definir



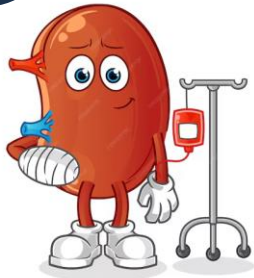
ETIOLOGÍA DE LA ERC



ERC ESTADIOS 3-5*



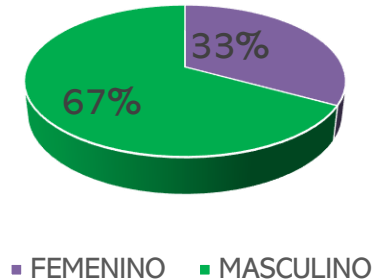
39



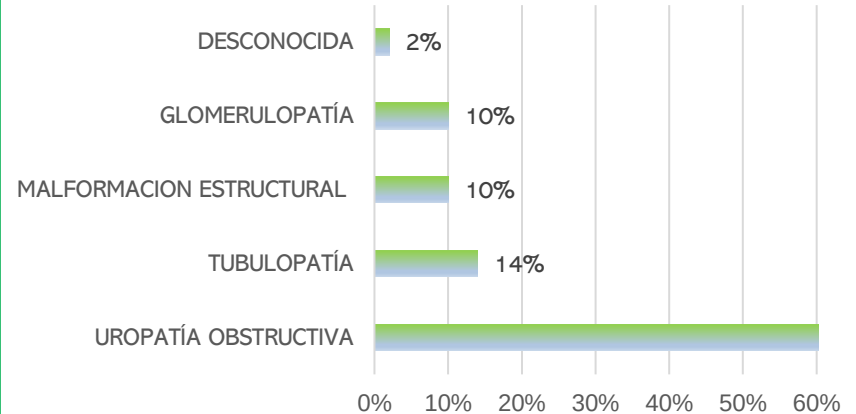
*sin diálisis

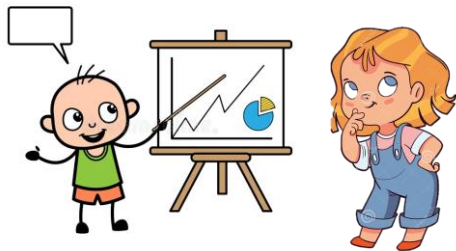
registro consulta pre diálisis HPRRC

SEXO



ETIOLOGÍA DE LA ERC ESTADIOS 3-5





REGISTRO NACIONAL PEDIÁTRICO DE ERC



input esencial
es la
generación
de
información

- actualizada
- completa
- veraz
- permanente

que refleje la
salud de la
población.

crear sistemas
de información y
comunicación
que permitan
generar y
procesar esta
información.

conocer la demografía (causa, la edad, condiciones de ingreso al registro...)

inferir en la calidad de las intervenciones efectuadas en los diferentes estadios de ERC.

brindar un instrumento útil para la planificación de políticas de salud.

evaluar la calidad de las intervenciones.

promover la excelencia de la prestación de la asistencia al paciente con ERC



fotos autorizadas para publicación







Chronic Kidney Disease in Children in Latin America Where are we going?

MELVIN BONILLA FÉLIX, MD, FAAP, FISN
DEPARTMENT OF PEDIATRICS
UNIVERSITY OF PUERTO RICO-MEDICAL SCIENCES CAMPUS



Agenda

- ▶ Describe data on general living conditions and health status of Latin American children
- ▶ Describe the current status of pediatric nephrology services in Latin America
 - ▶ ALANEPE and IPNA surveys



Who are we?

Dr. Mena y Dra. Siverio
Dándolo todo



Latin America

- Geography
 - 7.142 million miles² (19.197 million Km²)
- Demographics
 - 25 countries (North, Central, South America and the Caribbean: Everything south to USA)
- Languages:
 - **Spanish, Portuguese**, French, English, Creole, other: (quechua, guarani, nahuatl, aymara, etc.)
- Total population 9/12/2024: 664,347,641 million
 - 8.4% of World's population
 - Median age: 31.3 y/o
 - < 15 y/o: 24% (160 million)
 - Extreme poverty (lack of food and shelter): 10.2%
 - Urban: 85.2%



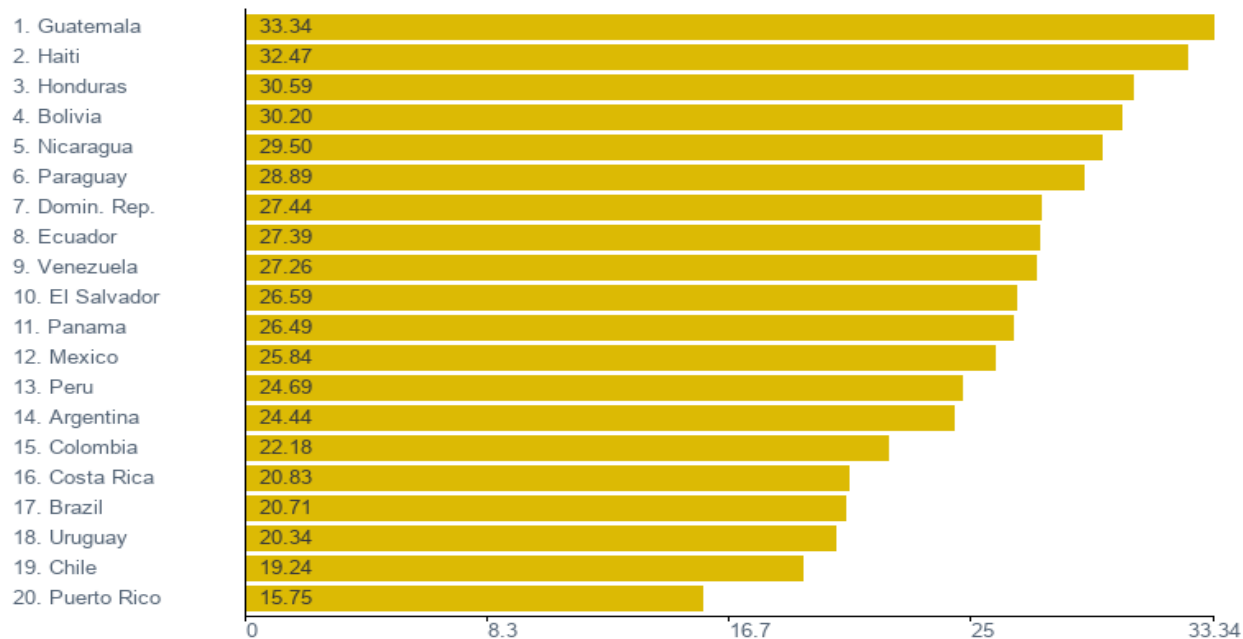
www.cepal.org

<https://datos.bancomundial.org>

Child Population in Latin America by Country

Population ages 0-14, percent of total, 2020

(percent, Source: United Nations Population Division, TheGlobalEconomy.com)



Source: TheGlobalEconomy.com , United Nations Population Division, TheGlobalEconomy.com



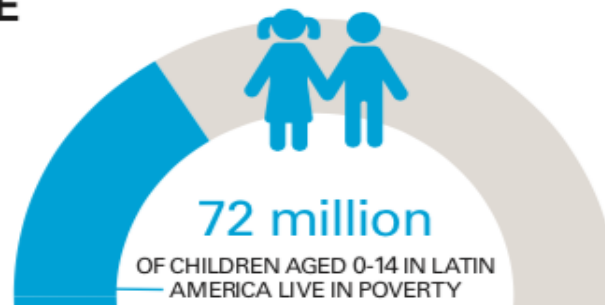
Children in Latin America and the Caribbean

Overview 2019

unicef | for every child



EVERY CHILD HAS AN EQUITABLE CHANCE
IN LIFE



45%

Poverty and its consequences are suffered more by rural, peri-urban, indigenous and afro-descendant children



<https://www.unicef.org>

General Living Conditions Latin American Children



URBANIZACIÓN

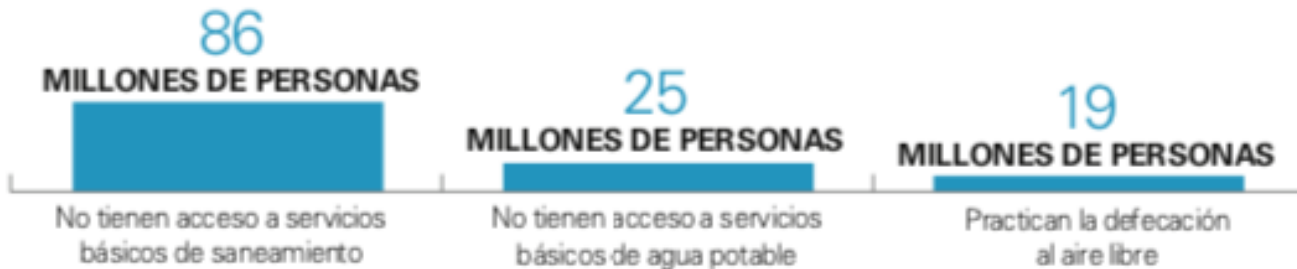
En ALC,
el 80%
DE LA POBLACIÓN
vive en áreas urbanas



3 de cada 10

NIÑOS Y NIÑAS EN ÁREAS URBANAS
viven en condiciones habitacionales muy precarias

ACCESO A AGUA Y SANEAMIENTO



General Living Conditions Latin American Children

NUTRICIÓN



5.1 millones
DE NIÑOS Y NIÑAS
menores de 5 años sufren
desnutrición crónica



3.9 millones
DE NIÑOS Y NIÑAS
menores de 5 años tienen
sobrepeso



INFANT MORTALITY

13.7

(infant deaths per 1,000 live births)

High Income Countries

Iceland: 0.7

Japan: 1.9

Europe: 3.4

USA: 5

CKD: Global Data

- 850 million people worldwide suffer from CKD (10% World's Population - higher than Diabetes and HIV)
 - 0.1% have kidney failure (0.2% HIC: 0.05% LIC)
- People with Kidney failure not receiving KRT
 - LIC 98%
 - LMIC: 94%
 - UMIC: 79%
 - HIC: 30%
- Only few LICs (13%) and LMICs (18%) provide universal health coverage for all aspects of KRT



Total: 939

- Incomplete data from:
 - Mexico + Brasil
- 0 Ped Nephrologists
 - Belize
 - Lesser Antilles

How Many Pediatric Nephrologists?

Estimated ~1,100

Human Resources



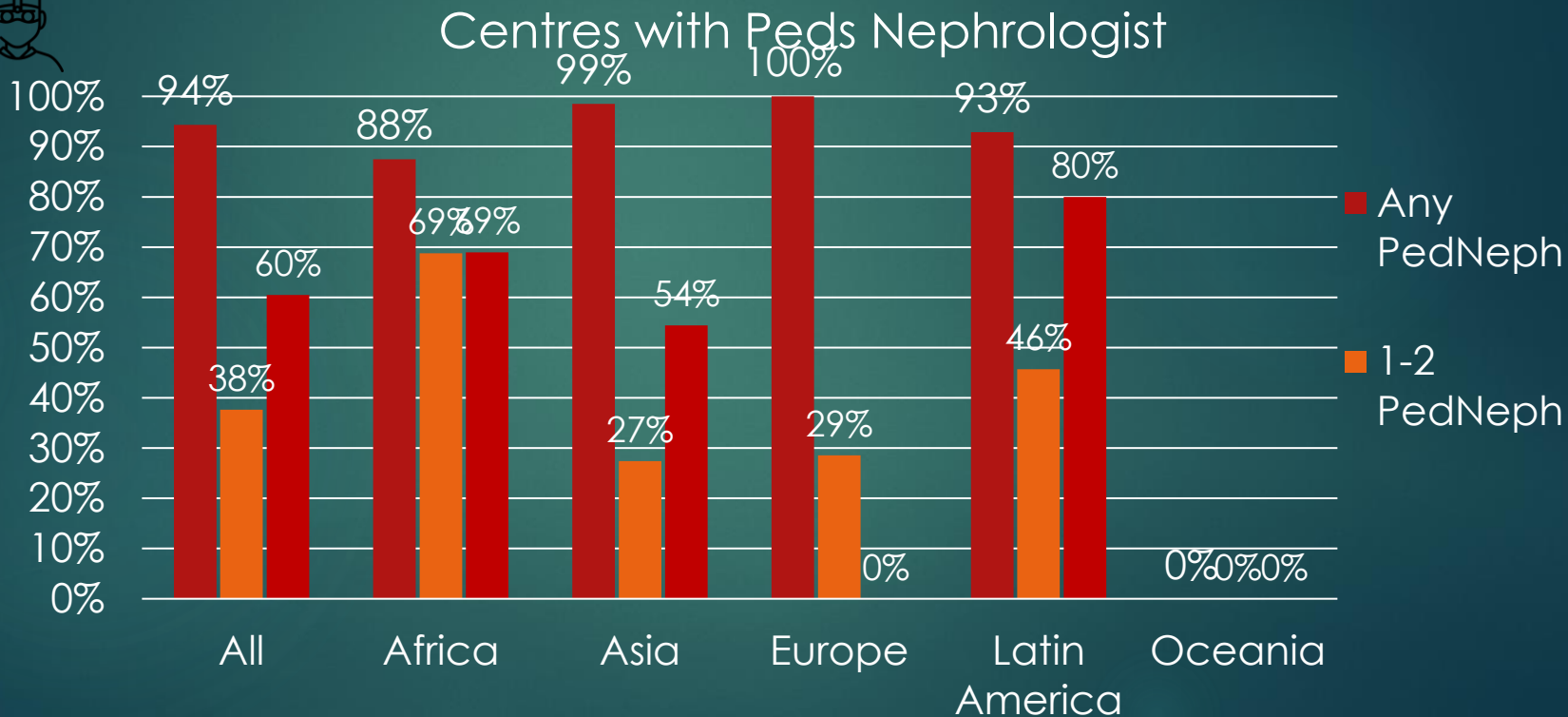
Total of 14 Centres with no pediatric nephrologist replied

- **Africa – 4**
- **Asia – 2**
- **Latin America- 5**
- **Oceania- 3**

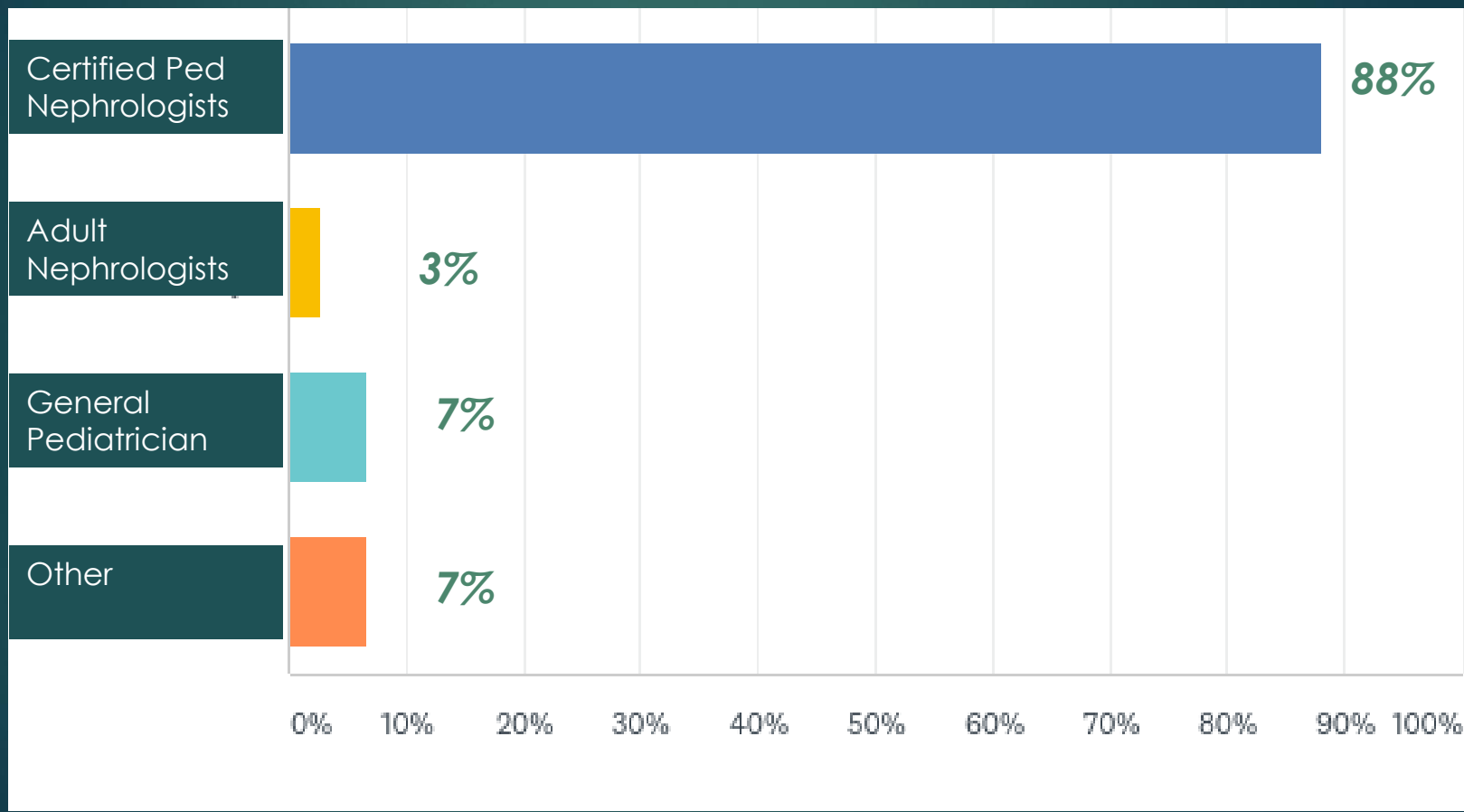
Care provided by:

- **Pediatrician with Special Interest- 8**
- **Pediatrician + Adult Nephrologist- 6**

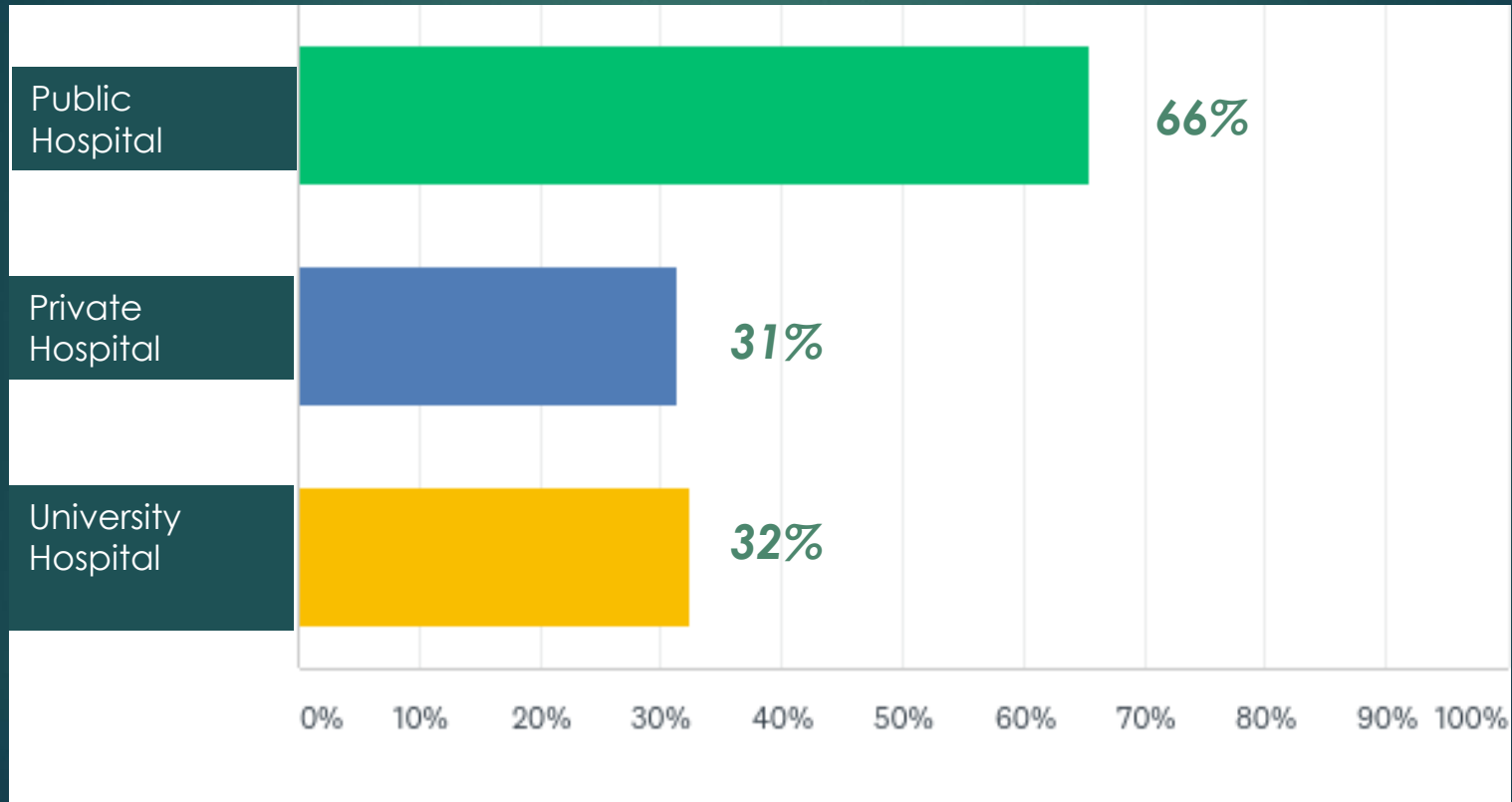
Human Resources



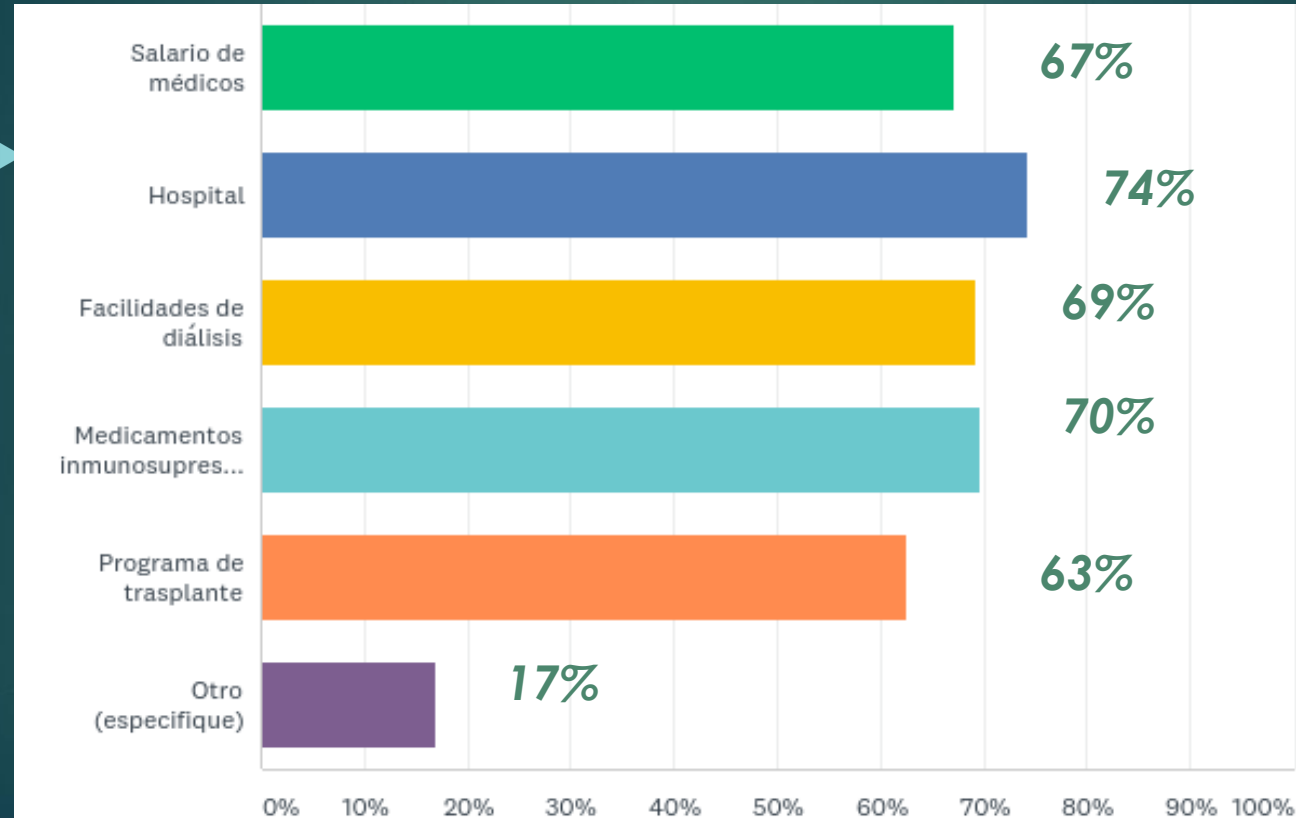
Who takes care of children with kidney disease in Latin America?



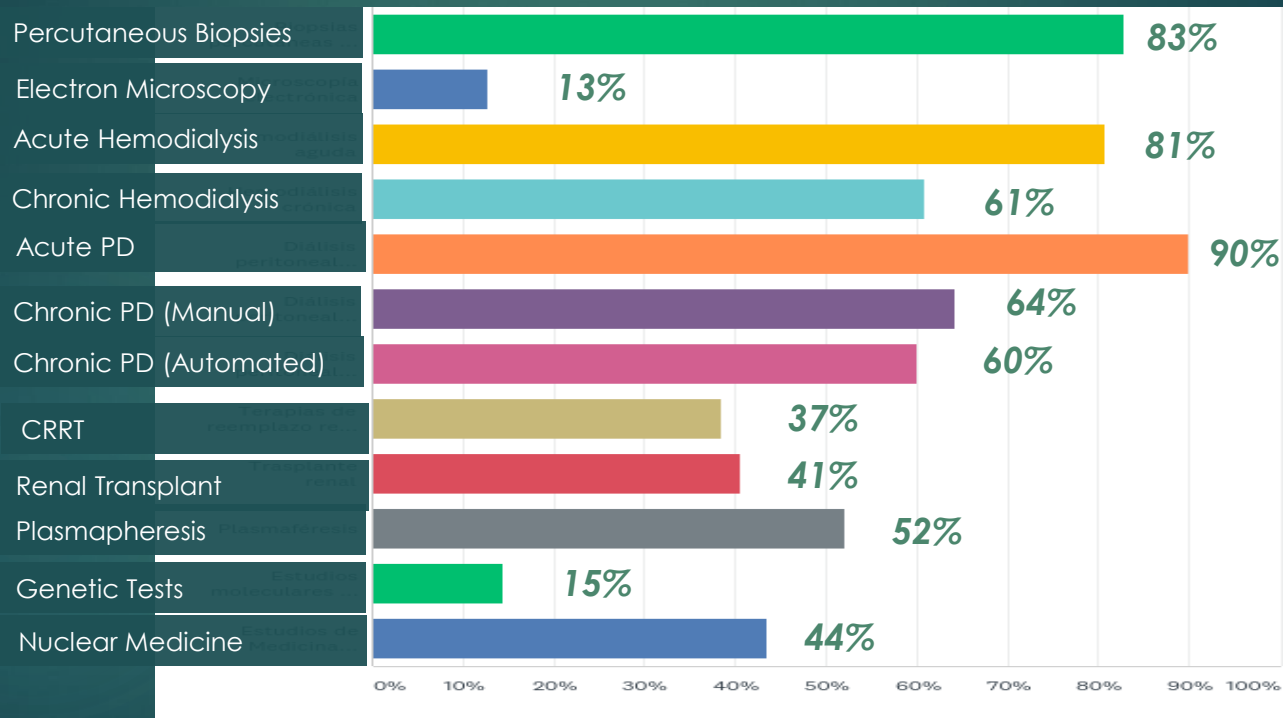
Where are the Ped Nephrologists working?



Governmental Support in Latin America

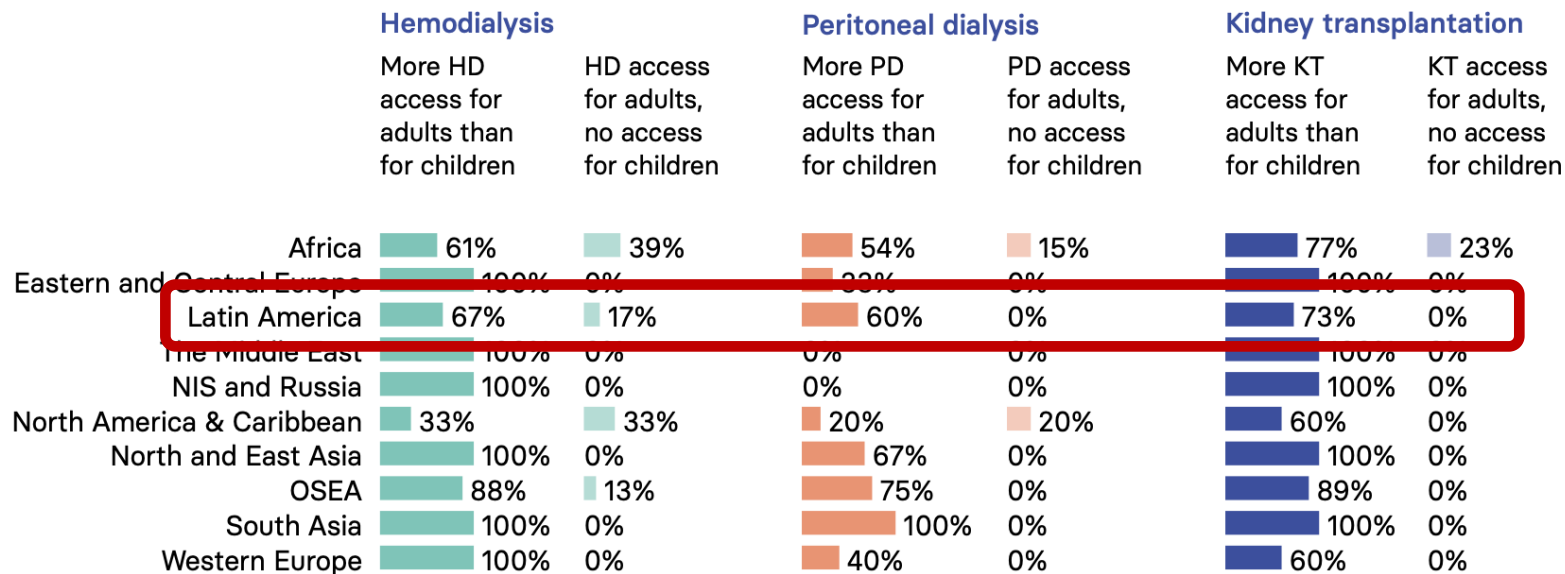


Available Services in Latin America

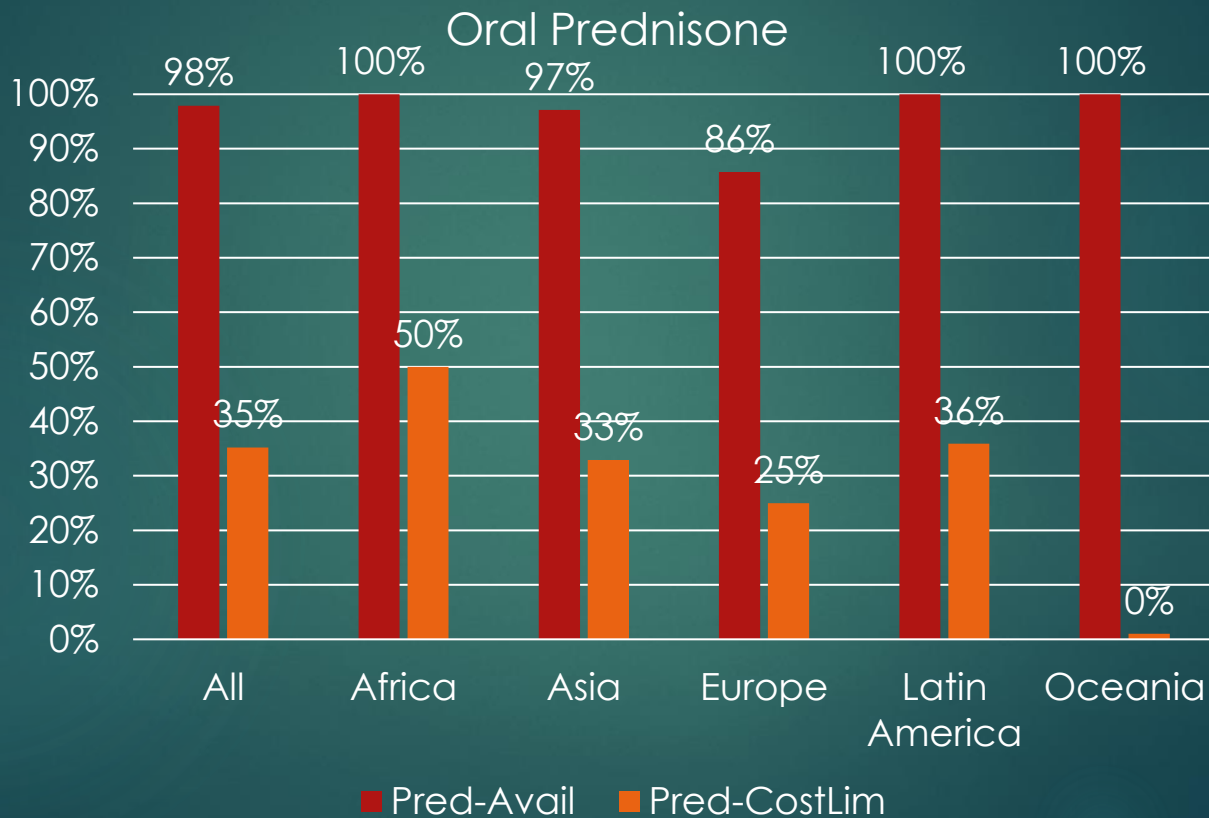


KRT: Adults vs Children by Region

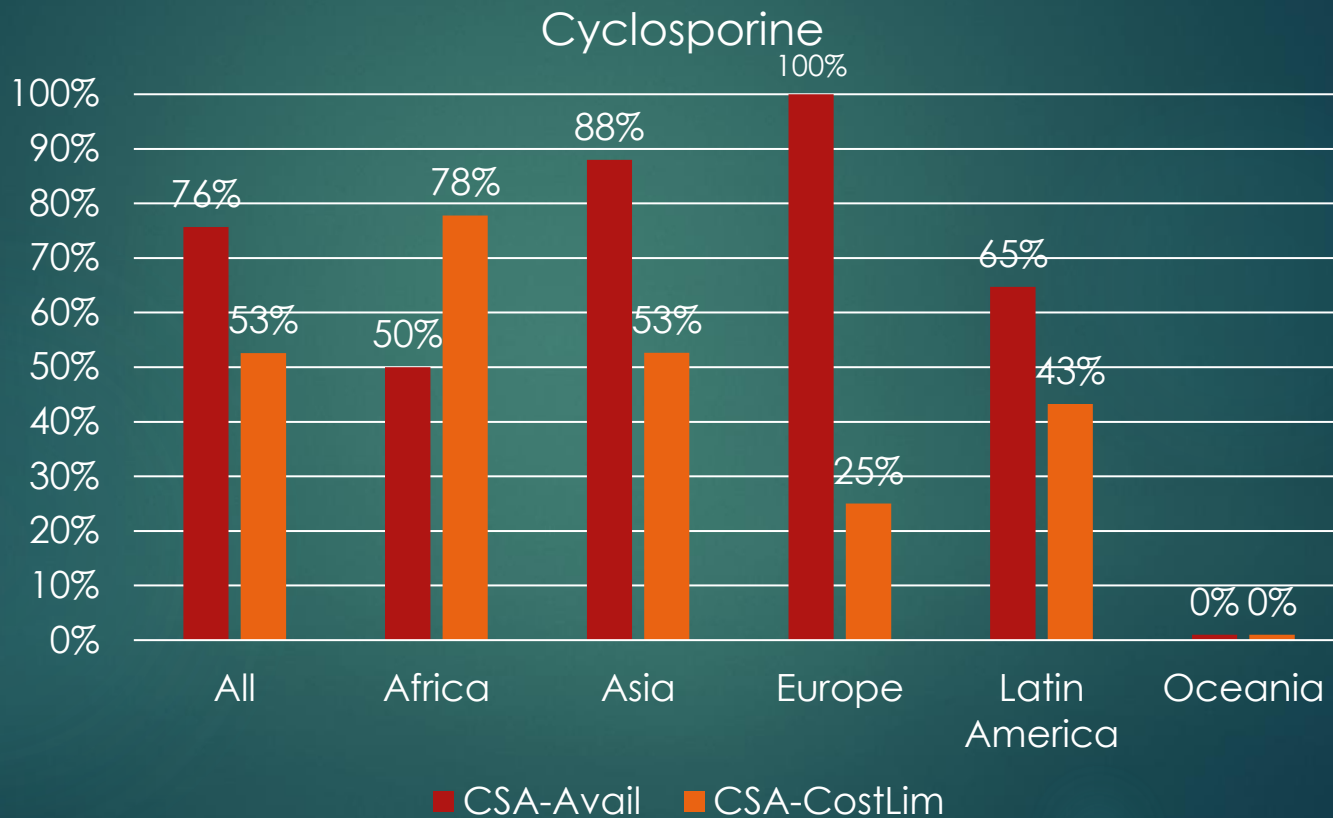
Figure 4.6 | Differences in access to HD, PD, and kidney transplantation between adults and children



Therapeutic Resources



Therapeutic Resources



Diagnostic Resources

How do we Compare to other Low-resource Regions?

Table 2 Survey 1: access to diagnostic resources

Region	Number of centres	Radiology					Pathology				Genetic testing (%)
		Ultra-sound (%)	Fluoro-scopy (%)	CT scan (%)	MRI (%)	Nuclear medicine (%)	Pathologist (%)	LM (%)	IF (%)	EM (%)	
Africa	22	100	50	86	77	41	91	86	23	23	14
Latin America	21	90	62	86	81	62	71	71	57	33	33
Asia	38	97	68	95	95	68	95	89	68	37	32
Eastern Europe	3	100	33	67	67	67	100	100	100	0	0
Total	84	96	61	86	86	60	88	85	55	32	26

LM light microscopy, *IF* immunofluorescence, *EM* electron microscopy

Benerjee S, Kamath N, Antwi S, Bonilla-Felix M.
Pediatr Nephrol (2022) 37:959-972

Kidney Replacement Therapy

How do we Compare to other Low-resource Regions?

Table 3 Survey 1: access to kidney replacement therapy

Region	Number of centers	Dialysis modalities						Transplantation	
		Short-term HD (%)	Long-term HD (%)	Short-term PD (%)	CAPD (%)	CCPD (%)	CKRT (%)	CD (%)	LD (%)
Africa	22	91	64	86	36	23	23	18	41
Latin America	21	81	81	86	67	67	48	48	62
Asia	38	79	87	89	68	34	47	42	63
Eastern Europe	3	67	67	67	33	33	33	33	33
Total	84	82	79	87	58	39	40	37	56

HD haemodialysis, *PD* peritoneal dialysis, *CAPD* continuous ambulatory PD, *CCPD* continuous cycling PD, *CKRT* continuous extracorporeal kidney replacement therapy, *CD* cadaveric donor program, *LD* live donor program

Benerjee S, Kamath N, Antwi S, Bonilla-Felix M.
Pediatr Nephrol (2022) 37:959-972

Strategies

- Advocacy
 - Influence government policy – universal coverage
- Establish partnership with NGO's working with social determinants of health (poverty, hunger, housing, general living conditions)
- Education of healthcare professionals
 - Nurses, technician
 - Administrative skills for doctors
 - Negotiating with hospital and medical school administrators
 - Fundraising for sustainability – cannot totally depend on government
- Cost of Medications
 - Facilitate purchase of essential medications a lower cost
- Bring the discussion of the disparities in global health to the forefront

Successful Strategies

- ▶ Educational and development Programs
 - ▶ IPNA
 - ▶ ALANEPE
 - ▶ ISN/SLANH
- ▶ International registries and research protocols
- ▶ Non-Governmental Organizations
 - ▶ Jamaica
 - ▶ Jamaica Kidney Kids
 - ▶ Guatemala
 - ▶ Fundanier



Thanks