**Conceptos básicos de la atención clínica para niños**

Me complace presentar a nuestra oradora de esta sesión, la Dra. Lisa Guay-Woodford.

Es nefróloga pediátrica e investigadora reconocida internacionalmente, con un enfoque en los trastornos renales hereditarios. Más notablemente ARPKD.

También se desempeña en varios cargos de directora para el centro de investigación traslacional en el Instituto Nacional de Investigación Infantil, el Instituto de Ciencias clínicas y traslacionales para niños en el Children's National. El Programa Nacional de Enfermedades y Herencias de los Niños. La enfermedad renal quística infantil de la UAB, centro básico y más.

Doctor Guay-Woodford, entonces, gracias. Muchas gracias. Siempre aprendemos mucho. Estoy deseando que llegue la presentación.

Así que siempre es un placer.

En realidad, esta es una reunión que espero con ansias todos los años.

Y lo que voy a hacer es hablar sobre los conceptos básicos de la atención clínica con miras a las cosas que debemos considerar actualmente, pero también a lo que vendrá en el futuro.

Permítanme repasar el descargo de responsabilidad de la actividad, soy consultor de Super Pharmaceuticals y, por lo tanto, esta es mi primera diapositiva.

Pensé en comenzar con ADPKD y luego continuar con ARPKD.

Así que un poco al revés que la forma en que aparece en el programa.

Y estos son los objetivos que me gustaría lograr en los próximos 40 minutos más o menos. Primero, dé una descripción general de lo que es PKD porque sé que hay varias personas que son nuevas en estas reuniones. Y realmente solo entender qué es PKD y, por supuesto, para hacer eso, tenemos que entender cuál es la función normal del riñón y el hígado. Los dos órganos más afectados por la PKD, especialmente en la infancia.

Y luego comenzaré con ADPKD y hablaré sobre temas clave en niños, estrategias de tratamiento actuales y luego la promesa de terapias dirigidas y luego usaré este mismo formato para hablar sobre ARPKD.

Entonces, comencemos con el riñón normal. Entonces, los riñones son un par de órganos de color marrón rojizo. Como siempre les digo a las personas, ¿alguna vez han comido chile? Porque los frijoles y el chile realmente se ven como una versión en miniatura del riñón humano normal.

Están ubicados a ambos lados de la columna, justo debajo del diafragma y tienen un tamaño aproximado, un riñón normal es aproximadamente del tamaño de un puño. Entonces, si eres una persona muy pequeña, tienes un riñón relativamente pequeño, porque ese es el tamaño de tu cuerpo. Y si eres grande, mides un metro noventa y cinco, ya sabes, como un liniero de un equipo de fútbol profesional, entonces tienes un riñón mucho más grande, pero obviamente es apropiado para tu tamaño.

La función principal del riñón es eliminar los desechos del cuerpo a través de la producción de orina, y los riñones también ayudan a regular la presión arterial, el volumen sanguíneo y la composición química o electrolítica de la sangre.

Entonces, aquí están los riñones que se muestran en este esquema y luego este es el riñón cortado por la mitad y lo que pueden ver es que hay dos partes. Está la parte externa de la corteza y la parte interna de la médula y, una especie de riñón, está organizado por estas estructuras llamadas nefronas.

Y están en algún lugar alrededor de trescientos mil a un millón de nefronas por riñón. Y esta es la estructura que se vuelve anormal en la enfermedad renal poliquística, según el tipo de enfermedad renal poliquística, la anomalía es distinta y separada, entonces, ¿cómo ayudó el riñón a mantener la salud? Bueno, los riñones eliminan los desechos y el exceso de líquido de su cuerpo a través de la producción de orina.

Por lo tanto, cuando los riñones no funcionan, debe tener un mecanismo alternativo para eliminar esos desechos y el líquido de su cuerpo.

Y que para muchas personas el primer enfoque es algún tipo de diálisis.

Entonces, déjame retroceder. Así que hablamos del riñón normal. Luego hablamos de cómo el riñón, estamos hablando de cómo el riñón mantiene la salud.

Por lo tanto, elimina los desechos y el exceso de líquido continuamente, regula los fluidos corporales y la composición química, elimina las drogas y las toxinas de su cuerpo. Es por eso que cuando sus riñones no funcionan muy bien, debe tener cuidado con los medicamentos que toma, pero los riñones también son importantes para liberar hormonas en la sangre. Hormonas que son importantes en la regulación de la médula ósea para producir glóbulos rojos, como la eritropoyetina, la renina, que regula la presión arterial y el calcitriol, que es una forma de vitamina D. Eso ayuda al intestino a absorber el calcio de la dieta y, por lo tanto, a mantener los huesos sanos. .

Ahora, el manejo de la sal y el agua por parte de los riñones es realmente, francamente, magnífico. El riñón filtra alrededor de 200 cuartos. Y para aquellos de ustedes que son métricos, un cuarto es aproximadamente un litro, así que unos 200 litros de agua al día y orinamos, ya saben, en promedio, unos dos litros de agua al día.

Entonces, el riñón evalúa constantemente cuánto líquido necesita el cuerpo y retiene la gran mayoría del agua que se filtra. Y de manera similar, con la sal, a menos que esté comiendo una gran cantidad de sal y luego el riñón es lo suficientemente inteligente como para decir no, no lo necesito y tira la sal.

El otro órgano importante que está involucrado en la poliquistosis renal es el hígado, y el hígado es uno de los órganos más grandes y complejos del cuerpo, pesa alrededor de una libra en un adulto y está hecho de una masa esponjosa de lóbulos en forma de cuña.

Ahora, el hígado tiene muchas funciones que son necesarias para la vida y es realmente la fábrica en el fondo, por lo que ayuda a procesar carbohidratos, grasas, proteínas, absorber alimentos del intestino y convertirlos en materiales que el cuerpo necesita para vivir.

Esa no es una parte del hígado que esté involucrada en ninguna de las formas de enfermedad renal poliquística.

La forma del hígado que está involucrada son los conductos biliares y la vena asociada. Entonces, los conductos biliares están a ambos lados de algo que se llama la vena porta y estas estructuras solo constituyen alrededor del cinco por ciento del hígado. Pero ahí es donde ocurren las anormalidades tanto en la forma dominante de PKD como en la forma recesiva de PKD. Entonces, para la mayoría de los pacientes, las funciones normales del hígado continúan porque el tipo de tejido rojo ladrillo funciona normalmente, son las estructuras de los conductos biliares las que son anormales.

¿Por qué no comienza definiendo qué es la poliquistosis renal en términos de las definiciones que usamos comúnmente?

Entonces, la forma dominante de poliquistosis renal. Esta es la designación genética y es importante. Como le mostraré en un minuto, use la designación genética en lugar del término anterior, que era enfermedad renal poliquística del adulto.

Entonces, si pensamos en los genes genéticos, tenemos alrededor de 25,000 genes. Están organizados en cromosomas.

Así que digamos que este es el gen en la familia típica con ADPKD.

En la situación normal de la PQRAD hay un impacto generacional de la enfermedad. Y así, en este esquema particular, el padre porta el gen de la enfermedad y lo ha transmitido al hijo afectado.

Esa es en realidad la forma clásica de transmisión dominante, de padre a hijo, pero hay familias donde hay niños que tienen lo que parece ser una enfermedad renal poliquística dominante sin antecedentes familiares.

Podemos hablar sobre eso en el período de preguntas, sobre lo que eso significa en términos de la forma recesiva de la enfermedad o ARPKD, hay un gen anormal portado tanto por la madre como por el padre. El niño afectado, hereda ambas copias de la enfermedad.

Así que, de nuevo, la enfermedad renal poliquística autosómica recesiva se conoce como enfermedad renal poliquística infantil, pero en realidad es un nombre inapropiado.

Entonces, pensé que era importante comenzar realmente con estas cosas que escuchará, las verá en Internet, pero realmente queremos hablar sobre la forma dominante y la forma recesiva de la enfermedad renal poliquística. Entonces, si pensamos globalmente en qué es la PKD, la PKD es un trastorno que particularmente en los niños afecta el riñón y el hígado.

Y como mencioné, si damos un paso atrás y observamos la poliquistosis renal en términos de su expresión a lo largo de la vida, la mayoría de los pacientes con poliquistosis renal dominante, en realidad, acuden a atención médica en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta. .

Pero hay un subconjunto clínicamente significativo de niños que presentan una enfermedad sintomática. Entonces estos son, no estoy hablando de los niños que son diagnosticados porque encuentras quistes como un hallazgo incidental en un estudio de Imagen por alguna otra razón y no tienen ningún problema médico.

Se trata de niños, que acuden a la atención médica porque tienen la presión arterial alta.

Pueden tener proteína en la orina.

Pueden tener sangre en la orina.

Pueden tener infecciones del tracto urinario. Entonces, puede ver que la ADPKD se extiende hasta las primeras etapas de la infancia, por lo que realmente no es apropiado llamarla enfermedad renal poliquística del adulto. De manera similar, ARPKD: la mayoría de los pacientes se presentan en los primeros meses de vida o en los primeros años de vida, pero hay un subconjunto de pacientes con enfermedad clínicamente significativa que se diagnostican por primera vez en la edad adulta.

Por lo tanto, ambos trastornos pueden afectar a los más tempranos, los niños más pequeños y pueden afectar a los adultos, la distribución de su impacto es diferente para la forma dominante de la enfermedad nuevamente, principalmente un inicio en adultos jóvenes, versus ARPKD que generalmente tiene un inicio muy temprano. en la vida.

Así que profundicemos y hablemos sobre la forma dominante de enfermedad renal poliquística.

Entonces, como mencioné, ADPKD es la forma más común de enfermedad poliquística del riñón.

Es una prevalencia de alrededor de uno en ochocientos a uno en mil.

Hay dos genes principales que están involucrados durante el curso de esta reunión, escuchará alrededor de un tercio, pero realmente constituye un número muy pequeño de pacientes con ADPKD, la enfermedad renal en niños y adultos. Esta estructura de la misma se llama la nefrona. Y hay estructuras como pompas de jabón que brotan de la continuidad de la nefrona. Curiosamente, solo entre el uno y el dos por ciento de las nefronas desarrollan estos sentidos, pero son como la manzana podrida en la canasta de manzanas e impactan en las nefronas más normales y el tejido más normal a su alrededor y pueden configurar procesos secundarios, como inflamación y fibrosis. Que contribuyen a la progresión de la enfermedad. La ADPKD en adultos es un trastorno sistémico que puede ser quistes biliares o quistes pancreáticos. Aneurismas vasculares, hernias, incluso infertilidad masculina.

Pero en los niños, en general, la ADPKD es principalmente un trastorno renal.

Entonces, si pensamos en las manifestaciones de ADPKD, creo que es importante volver a tomar la lente de la vida útil. Entonces, en este lado de la diapositiva, el punto es el inicio adulto del trastorno.

Lo que les quiero llamar la atención es que realmente hay dos grupos de niños.

Existe la forma de inicio muy temprano de ADPKD, que en realidad, para todo el mundo, puede parecerse a ARPKD en el transcurso de la vida de estos niños. Particularmente durante su infancia, este es un trastorno que está dominado por una forma rápidamente progresiva de poliquistosis renal, con problemas significativos de presión arterial alta en alrededor del 25 por ciento de estos niños cuando llegan a los 18 años de edad, en realidad pierden la función renal y requieren terapia de reemplazo renal. Ese es el grupo más raro de niños, con ADPKD sintomático. La gran mayoría de los niños pueden presentarse entre un par de años de edad y la edad escolar y luego en la adolescencia temprana. Este grupo de niños del que estoy hablando, de nuevo, no son niños a los que se les detectó esto porque estaban en un estudio de diagnóstico por imágenes. Estos son niños que se presentan porque se ha observado que tienen presión arterial alta, se ha observado que tienen proteínas en la orina o sangre en la orina. Y en realidad, un consejo sobre un examen físico normal, ya sabes, que un pediatra realiza para los niños pequeños que están en riesgo de ADPKD, una de las pistas puede ser que estos niños pequeños tienen una mayor frecuencia de hernias inguinales. Entonces, la cohorte normal de niños de niños pequeños, eso es alrededor del 3 por ciento de hernias inguinales para niños con ADPKD, es una frecuencia más alta de alrededor del 10%.

Esta diapositiva muestra los problemas de manejo de las complicaciones relacionadas con los riñones de la ADPKD. Los revisaría en detalle, excepto que quiero señalar que gran parte de esta información proviene de la literatura para adultos. En realidad es muy poco lo que sabemos de manera primaria acerca de los niños con ADPKD. Entonces sabemos que tienen hipertensión y tomamos prestado de la literatura para adultos para usar inhibidores de la ECA como lisinopril o para usar un ARB como losartán.

Nuestro tratamiento para la hipertensión nuevamente tomando prestado de la literatura para adultos, sabemos sobre el dolor abdominal, particularmente en la adolescencia, que puede ser agudo debido a una hemorragia del quiste, infección o cálculos, o crónico, y los manejamos utilizando modelos de la edad adulta y es algo así como sigue y sigue y sigue. Realmente quiero enfatizar el punto de que, si bien sabemos mucho sobre las manifestaciones clínicas y el manejo de las mismas en la edad adulta, realmente no sabemos mucho sobre las manifestaciones en la niñez.

Entonces, hubo un grupo de consenso de International Group que se reunió en 2019 y emitió una declaración de consenso sobre el diagnóstico y el manejo de niños con ADPKD, niños y adultos jóvenes con ADPKD.

Recomendaron que no vayamos buscando con estudios de imagen para identificar a aquellos niños que pueden estar asintomáticos que pueden tener quistes. Dicen que, de hecho, la recomendación de este grupo fue que a los niños con antecedentes familiares positivos se les debe controlar la presión arterial alta. Incluso recomendaron el control ambulatorio de la presión arterial periódicamente y el control de la proteína en la orina. Así que buscan signos de que, de hecho, tienen la enfermedad. Si de hecho se les diagnostica y tienen presión arterial alta, piensen nuevamente en los inhibidores de la ECA, como lisinopril como terapia de primera línea para estos niños.

No solo para la hipertensión, sino también para aquellos niños que tienen proteínas en la orina y para aquellos niños que tienen un nivel muy alto de filtración, el término que usamos es hiperfiltración y luego los niños, como adultos, deben tener un bajo consumo de sal en la dieta que sea consistente con una dieta estadounidense estándar.

Ahora muestro este diagrama porque todas las cosas que acabo de mencionar están tratando los síntomas, no tratando la causa, y así está diseñado, esta diapositiva es una especie de versión simplificada, considéralo como un diagrama de cableado de todos los diferentes vías son las que hacen que la célula se mueva.

En ADPKD sabemos que hay ciertos defectos, ciertas anormalidades y sabemos que hay medicamentos disponibles que pueden tratar esas anormalidades. Entonces, de nuevo, en esta conferencia escucharán mucho sobre el hecho de que las células epiteliales quísticas, las células que recubren los quistes, tienen altos niveles de amp cíclico y hace que muchas cosas se vuelvan locas.

Lo que impulsa la producción de AMP cíclico es este receptor en el lado de la célula que mira hacia la sangre llamado receptor V 2 y ese receptor es el objetivo de tolvaptán, que también se conoce comercialmente como Jynarque.

También escuchará en esta conferencia, cuando se habla de ADPKD en adultos, que existe la activación de lo que se llama la vía mTor. Y tenemos toda una serie de medicamentos que pueden dirigirse a la vía mTor.

Han tenido mucho éxito en modelos animales. No tuvo tanto éxito en los ensayos clínicos en adultos con ADPKD.

Y luego hay una serie de agentes que atacan la anormalidad que ocurre en el lado de la célula que mira hacia la orina.

Y nuevamente este receptor es hiperactivo y desencadena toda una serie de Vías que conducen a que estas células se multipliquen y contribuyan a la formación de quistes. Y esto, para aquellos de ustedes que tienen hijos con ARPKD, han oído hablar de este ensayo, y también es un ensayo que se está considerando en adultos para este agente que se llama Tesevatinib.

Entonces, ¿cuáles son las recomendaciones para nuevas terapias?

Bueno, escuche el consenso internacional abordar eso y realmente sintieron muy fuertemente que el antagonista del receptor V 2, Tolvaptan y Jynarque, no deberían ofrecerse de forma rutinaria a los niños y esto es por un par de razones.

Número uno, Jynarque/Tolvaptan, es un fármaco que tiene efectos secundarios significativos.

Ya sabes, hablamos de que el adulto típico orinará 2 litros de orina. Los adultos que toman este medicamento orinarán 4, 6, 8 litros de orina. Eso puede ser realmente muy perturbador. Por lo tanto, debemos ser muy claros al adaptar a quién consideraríamos para usar este agente en la infancia.

En un caso demostrado se trata de niños con enfermedad de inicio muy temprano, debido a ADPKD y les mostraré ese estudio en un minuto.

En esta conferencia escucharás sobre el uso de las estatinas. Escucharás sobre algunos en los análogos de somatostain. Se cree que ninguno de estos agentes tiene suficiente evidencia para considerarlos como tratamientos para niños con ADPKD.

Así que de nuevo atención estándar, controle la presión arterial, controle la hiperfiltración, vigile y trate la proteína en la orina. Tratar las infecciones del tracto urinario y, luego, para la terapia dirigida, el único que podríamos considerar es el tolvaptán. Pero, de nuevo, la información que subyace a cómo tomamos esas decisiones es bastante escasa en la infancia. Hay un estudio realmente prometedor que se realizó en el Reino Unido para una niña que en realidad tenía copias anormales de la PKD 1G.

Tenía un agrandamiento masivo de los riñones, presión arterial alta, niveles bajos de sodio en la sangre y problemas respiratorios realmente significativos, y fue tratada con tolvaptán que realmente tuvo un impacto notable.

Y este es realmente un informe de caso prometedor para los niños que tienen ADPKD realmente grave, particularmente la forma de aparición temprana que nuevamente puede verse en todo el mundo como la forma recesiva de PKD.

Pero esta es la excepción por ahora y realmente no sabemos, para niños mayores, cómo pensamos sobre el uso de tolvaptán. Entonces puede decir, bueno, haremos ensayos clínicos, de eso se trata parte de esta conferencia, pero si va al depósito internacional, una especie de banco si quiere, para todos los ensayos clínicos, solo hay seis ensayos. que se están haciendo en el mundo que involucran ADPKD en niños. Y en Europa, están analizando tolvaptán en un pequeño subconjunto de pacientes con ADPKD. Esos resultados se publicarán en breve.

Pero la mayoría de estos estudios en realidad están pensando en desarrollar registros de pacientes, por lo que entendemos más sobre las manifestaciones específicas en la infancia.

Así que quiero tomarme un minuto y hablar sobre este registro mundial.

De lo que nosotros aquí en los Estados Unidos somos parte. El registro fue iniciado por el Dr. Mikela y el Dr. Leevel. El Dr. Mikela es de Bélgica y el Dr. Leevel es de Alemania. Es un registro longitudinal internacional de pacientes pediátricos con PQRAD. A junio de 2021, hay casi 1.300 pacientes registrados. El objetivo del estudio es recopilar datos longitudinales de un gran número de niños. Estos niños son diagnosticados en base a antecedentes familiares, imágenes renales y, para algunos de estos niños, tienen información genética. Los datos se toman de su historial médico y se ingresan en una base de datos basada en la web en condiciones muy seguras.

Por lo tanto, los datos en sí se ingresan con un identificador único, un código si lo desea, y la base de datos en sí es muy segura, por lo que existe un riesgo mínimo. Nunca se puede decir que no hay absolutamente ningún riesgo de que cualquier niño que esté en esta base de datos pueda ser identificado o que su familia sea identificada. Y creo que este esfuerzo es realmente importante porque está mirando a los niños de todo el mundo de todos los continentes que están habitados en términos de tratar de obtener la mayor cantidad de niños. Entonces podemos entender realmente las manifestaciones de la enfermedad en la infancia.

Cambiemos de tema y hablemos brevemente sobre ARPKD

ARPKD es mucho más raro, la incidencia de aproximadamente uno en 26.500 nacidos vivos la genética molecular. Aunque hay un par de genes involucrados, la abrumadora cantidad de niños tiene defectos en un gen llamado PKD HD1. La enfermedad renal afecta a los conductos colectores.

Entonces, aquí está la nefrona nuevamente, y aquí está el conducto colector y no es un quiste como una pompa de jabón, es una dilatación, por lo que se hincha. Los quistes no se separan de esta nefrona. Y así, la orina que se filtra aquí, pasa por este sistema y sale del cuerpo.

Si lo pensamos de otra manera, aquí está la nefrona normal.

Aquí está la dilatación quística, y puede llevar a que los riñones se agranden masivamente. En cuanto al hígado, los niños con ARPKD siempre tienen una lesión hepática. Puede que no sea clínicamente significativo, pero si tuviera que tomar un trozo de tejido hepático, siempre hay una anomalía y esa anomalía se debe a un defecto en el modelado de la vena porta y la red de conductos en forma de celosía que debería estar asociado con él.

Entonces, en lugar de ser una especie de sistema robusto y ramificado de estructuras vasculares asociadas con esto, una red de conductos biliares como una red. La estructura vascular es anormal y los conductos biliares asociados son anormales y eso desencadena un proceso inflamatorio y de cicatrización que, si tomamos un trozo de ese hígado, reconocemos como fibrosis hepática congénita. La razón por la que esto es un problema para los niños con ARPKD es la sangre que proviene de los intestinos. Al hígado, a la fábrica del hígado.

Si tiene esta cicatrización alrededor de los vasos sanguíneos, cuando entran en la sustancia del hígado, eso puede aumentar la presión en este sistema vascular, lo que hace que la sangre se acumule en esta estructura de paredes muy delgadas, piense en una pajilla de papel, no va a funcionar. poder empujar contra esa resistencia debido a la cicatrización. Y así la sangre volverá al bazo. Es por eso que el bazo se agranda y entra en los vasos sanguíneos alrededor del estómago y alrededor del abdomen y alrededor del estómago y el esófago, esos vasos sanguíneos pueden dilatarse y eso es lo que llamamos várices. No solo puede tener várices alrededor del estómago y el esófago, sino que este sistema vascular básicamente está bloqueado debido a la fibrosis en el hígado.

Así que en realidad hicimos un esfuerzo para tratar de entender qué tan común es ARPKD. Utilizamos la historia clínica electrónica.

Cerner es uno de los principales proveedores de registros médicos electrónicos en los EE. UU. y utilizamos una porción de los datos de Cerner en todo el país. Pudimos calcular que aproximadamente uno de cada veintiséis mil quinientos bebés tiene ARPKD, pudimos calcular la tasa de mortalidad en el período neonatal y volveremos a eso en un minuto.

Es alrededor del 21 por ciento, pero creo que el número más importante es que pudimos estimar cuántos niños con ARPKD hay en el país. La gente habla sobre el hecho de que es, ya sabes, un trastorno muy, muy, muy raro.

Sí y no, es un trastorno raro, pero hay 1500 pacientes entre 0 y 29 años de edad que estimamos que están afectados con ARPKD en los Estados Unidos, por lo que hay una gran cantidad de pacientes potenciales que están disponibles para estudios adicionales para comprender realmente esto. enfermedad y pensar en inscribirnos en ensayos clínicos, una vez que tengamos esa comprensión.

En términos de supervivencia del paciente, nuevamente ARPKD puede ser un trastorno mortal, pero los pacientes que mueren, generalmente mueren en la primera o segunda semana de vida. Estimamos que eso es alrededor del 21% de estos pacientes.

Cuando pensamos en eso realmente deberíamos decir recién nacidos. No estoy seguro de por qué dice eso. Cuando pensamos en los recién nacidos, por razones que realmente no entendemos, estos niños nacen antes de tiempo.

Por lo general, nacen, la madre se pone de parto espontáneamente entre las 34 y 36 semanas.

El principal problema para estos bebés es el desarrollo pulmonar deficiente y eso es lo que causa la mortalidad en el período neonatal. Los problemas renales son este, este bajo nivel de sal, que en realidad probablemente no se deba a que están perdiendo sal. Es porque se aferran al agua en exceso de la sal que tienen.

Entonces, es una dilución del nivel de sal. Aún es un tema importante, aún necesita ser tratado y es por eso que estos niños muy a menudo son tratados con suplementos de sal al menos durante las primeras semanas de vida. La disminución de la función renal puede ser un problema importante para estos niños.

Riñones muy, muy grandes e hipertensión para esos niños.

Para aquellos que sobrevivieron al período de recién nacido, nuevamente, puede haber problemas respiratorios que son residuales como subgrupo de estos niños, quizás del 10 al 15 por ciento de ellos tienen una enfermedad pulmonar crónica porque han tenido problemas reales para poder respirar por sí mismos. Han requerido el apoyo de ventiladores.

Hay daño asociado a sus pulmones y pueden dejar el período de recién nacido e incluso la primera infancia, o la infancia, con enfermedad pulmonar crónica. No muy, muy común, pero entre el 10 y el 15 por ciento del grupo. El riñón, puede ser anomalías electrolíticas, presión arterial alta y disminución de la función renal. El hígado nuevamente debido a la cicatrización puede llevar a ese efecto de hipertensión portal del que hablé con el desarrollo de várices. Esas várices que se hinchan en esas venas, nuevamente las venas tienen paredes muy delgadas y esas várices cuando se someten a mucha presión pueden sangrar y eso es una gran preocupación para un subconjunto de estos pacientes. Y debido a los conductos biliares dilatados que en realidad pueden contraer infecciones en los conductos biliares. Tenemos que estar muy atentos a estos bebés y niños. Cuando tienen fiebre, particularmente, si no hay una causa obvia de esa fiebre, tenemos que pensar en el hígado y podría haber una infección en ese conducto biliar.

Los problemas de alimentación son una preocupación importante. Nuevamente, probablemente debido a la masa de sus riñones, muchos de estos niños requieren la colocación de una sonda G para que puedan recibir nutrición suplementaria por la noche. Y luego, solo quiero resumir esto rápidamente diciendo que esta es información que realmente hemos reunido, dos estudios de tamaño moderado de aproximadamente ciento sesenta pacientes. Uno realizado en Estados Unidos y otro realizado en Alemania, determinando que muchos de estos niños son diagnosticados prenatalmente, pero no todos. Muchos de ellos, pero no todos, tienen niveles bajos de sodio en la sangre. niveles, muchos de ellos, pero no todos tienen presión arterial alta. Infecciones urinarias, del tracto, más comunes que los niños sin ARPKD, pero no universales.

Hay una progresión de su enfermedad renal con niños que en realidad requieren terapia de reemplazo renal con diálisis o incluso trasplante durante la infancia.

Hay problemas de crecimiento para estos niños y no está muy claro si se trata de un problema principal con la enfermedad con el defecto genético o se debe nuevamente a que estos niños tienen dificultades para obtener las calorías que necesitan para crecer.

Hablamos de un subconjunto de estos niños que tienen enfermedad pulmonar crónica, pero en general, si estos niños sobrevivieron al período neonatal, sobrevivieron durante la infancia.

Así que volvemos a este diagrama de cableado nuevamente y lo coloco porque quiero señalar que, aunque la apariencia de la lesión quística en ADPKD y ARPKD es bastante diferente. Este diagrama de cableado, y lo que está mal en este diagrama, es común, en muchos sentidos, entre ADPKD y ARPKD. Dicho de otra manera, las terapias que se están desarrollando particularmente para adultos con ADPKD tienen implicaciones no solo para los niños con ADPKD, sino también para los niños con la forma recesiva de poliquistosis renal.

Pero nuevamente, hay muy pocos ensayos de niños con ARPKD porque simplemente no entendemos lo suficiente sobre este trastorno, su historia natural. ¿Cuáles son los problemas?

¿Quién va a hacer qué, en términos de la expresión de su enfermedad? Entonces, el potencial es que tenemos mecanismos de enfermedad relacionados y, por lo tanto, las terapias de ARPKD pueden ser efectivas en ARPKD, pero ARPKD es un trastorno difícil para nosotros para pensar en ensayos clínicos porque es un trastorno que se desarrolla muy temprano. El volumen renal, que seguimos en adultos y creemos que podemos usar en niños con ADPKD, no será un marcador confiable de progresión de la enfermedad en niños con ARPKD. La función renal es variable y no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, por lo que la conclusión es que no tenemos marcadores de progresión de la enfermedad. La razón por la que es importante porque cuando haces un ensayo clínico necesitas saber bien cuál sería el curso típico de este paciente, y si les doy el medicamento X, ¿cómo sabré que el curso típico se ha visto afectado y la enfermedad se ha atenuado en su severidad.

Entonces, ¿qué necesitamos para ARPKD para los ensayos clínicos? Necesitamos cohortes listas para la investigación, y hablaré en un momento sobre las bases de datos internacionales nuevamente.

Las enfermedades en los niños no son comunes y, al hacerlo a nivel internacional, capturamos una amplia variedad de niños de diferentes grupos raciales y étnicos. Pensando en la biología, ese diagrama de cableado, ¿qué es común en PKD? ¿Y qué es específico de ARPKD? Prácticamente no tenemos biomarcadores para la progresión de la enfermedad, por lo que el volumen renal total que usamos en adultos es un biomarcador de imágenes, por lo que realmente no será útil en ARPKD, y luego tratar de pensar en los medicamentos que necesitaremos estudiar en éstos en esta cohorte de niños.

Así que quiero hacer una breve mención nuevamente sobre las bases de datos. Los europeos han vuelto a ser muy, muy eficaces en la recogida de un gran número de pacientes. Esto está en su sitio web. A partir de abril, sé que ahora tienen más de 700 pacientes con ARPKD en su base de datos. Llevamos años recopilando niños con ARPKD y trastornos, como ARPKD en los Estados Unidos. Y Larissa Kerecuk en el Reino Unido se conecta para recopilar datos de niños con ARPKD.

Lo importante es que hemos tomado todas estas bases de datos y nos hemos asegurado de que sean muy similares. Los datos de una base de datos que recopilamos en una base de datos se recopilan en general en otras bases de datos de la misma manera.

Entonces, podemos buscar en todas estas bases de datos para hacer preguntas sobre esta cohorte de niños con ARPKD. Y eso volverá a ser muy importante, particularmente para un trastorno raro.

Lisa, a todos nos quedan unos siete minutos. Y tengo sólo unas pocas diapositivas. Gracias, perfecto.

Entonces, solo quiero mostrarles una de las cosas que surgieron del estudio europeo. Así que observaron a unos 370 niños con ARPKD, en el período de recién nacido y pudieron demostrar realmente a los niños que nacen después del embarazo que tiene todos los videos de hidratación o en Hydro amnios.

Tienen riñones grandes y quistes renales.

En el 32 % de estos, existe un riesgo del 32 % de que estos niños requieran diálisis o reemplazo renal a los 12 meses de edad. Y a lo que les llamaría la atención es a esos niños que tenían problemas mínimos, sólo uno punto cinco por ciento. Así que estamos empezando a tener distinciones clínicas sobre diferentes subconjuntos de niños con ARPKD y eso será muy importante en términos de pensar en los ensayos clínicos que queremos hacer para terapias dirigidas.

Entonces, para resumir, la PKD es un trastorno clínicamente significativo en los niños, tanto la forma dominante de la enfermedad como la forma recesiva de la enfermedad.

Y si bien son clínicamente distintos, hay muchas manifestaciones de enfermedades que son comunes y la biología de estos trastornos es común. Actualmente en los niños, nuestra estrategia terapéutica, nuestros enfoques terapéuticos están en el manejo de apoyo.

Necesitamos ensayos clínicos para examinar realmente los medicamentos como posibles terapias dirigidas. Pero para hacer eso, necesitamos tener información sobre la historia natural de estos trastornos y los marcadores pronósticos y predictivos, y una respuesta a eso son las cohortes listas para la investigación.

Ambos para ADPKD. Y nuevamente, estamos colaborando con un esfuerzo mundial para niños con ADPKD y ARPKD. Somos una de las grandes bases de datos que recopila información para estos niños y lo hace en colaboración con otras bases de datos en el mundo.

Así que aquí está mi información de contacto. Siempre eres bienvenido a enviarme un correo electrónico.

Estos son los sitios web tanto para el programa clínico de enfermedad renal poliquística hereditaria.

Y veo pacientes de todo el país, y luego para mi laboratorio, para los que estén interesados, vayan a estos sitios.

Y luego, en los términos de búsqueda, busca enfermedad renal poliquística o mi apellido. Entonces, permítanme detenerme allí y estaré muy feliz de responder preguntas.

¿Okey?

En realidad uno de ellos es de Rochelle.

Ella estaba preguntando sobre la presión arterial, como siempre nos gusta en qué porcentaje deberían estar los niños. ¿Sigue estando entre el 50 y el 90%?

Sí, así que esta es una muy buena pregunta.

Así que hubo un gran estudio que se hizo en Europa. Mirando a los niños, con función renal disminuida, por todo tipo de causas diferentes. Y lo que pudieron demostrar es que, en esos niños con enfermedad renal crónica, un control riguroso de la presión arterial ralentizó el deterioro continuo de la función renal.

El problema es que no sabemos eso para las enfermedades renales poliquísticas. Y recuerden, mencioné que estos riñones son enormes, tienen estructuras quísticas, no solo desplazan a las otras nefronas, sino que también desplazan a los vasos sanguíneos. Entonces, una preocupación que tenemos es si somos demasiado rigurosos con el control de la presión arterial, ¿podemos causar daño sin darnos cuenta? Ahora, ese es el primer punto.

El segundo punto es que sabemos por estudios en adultos que el control riguroso de la presión arterial retrasa la progresión de la enfermedad en la ADPKD.

Entonces, ¿será eso cierto en los niños con ADPKD? La conclusión es que no sabemos ni para ADPKD ni para ARPKD.

Así que mi práctica es controlar la presión arterial, por lo que está por debajo del percentil 90.

No hago una, y eso y eso puede ser muy difícil de hacer justo en ese umbral.

No hago un esfuerzo riguroso para que sea más bajo que eso porque no tengo una base de evidencia que sugiera que sea útil y no tengo una base de evidencia que sugiera que al ser más riguroso no estoy haciendo daño. daño involuntario. Así que mi objetivo está por debajo del percentil 90.

OK gracias.

Esto también es para Michelle. Tal vez se relaciona con lo que ella acaba de preguntar.

Dijo que recuerdo haber escuchado que el enalapril es bueno, pero no cuando la función está disminuyendo. ¿En qué función de porcentaje actual cambia a otro medicamento?

Sí, así que realmente depende.

Quiero decir, es una gran pregunta. Y claramente nos preocupamos por los Aces y los arbs cuando la función renal está decayendo. Para aquellos de ustedes que conocen la función renal y las etapas de la enfermedad renal crónica, empiezo a pensar si necesito otro agente cuando los niños llegan a la ERC tres. Sabes, en realidad lo que iba a hacer es dejarme ver si puedo detenerme, tengo un pequeño esquema que uso para explicar la ERC a los pacientes.

Déjame ver si puedo poner rápidamente mi mano sobre él.

Sí, aquí está.

Bueno.

Entonces, cada niño que tiene una anomalía estructural en el riñón, como PKD, tiene enfermedad renal crónica en etapa uno. Lo que significa es que tienen una anomalía estructural, pero su riñón está funcionando normalmente. Cuando llegas a la etapa tres de la ERC, es cuando empiezo a pensar si estos agentes potencialmente no solo benefician el control de la presión arterial, sino que, en el lado oscuro, dañan el riñón. Y aquí estaría pensando en otros agentes y realmente depende de qué más esté pasando con el niño. En términos de qué, en primer lugar, ¿cuál es su trastorno subyacente? ¿Es ARPKD o ADPKD, y qué más está pasando, en términos de la cantidad de otros medicamentos que tengo a mi disposición para elegir? Lo único que sabemos, y de hecho formamos un grupo internacional en 2014, es que probablemente no sea una buena idea tener un hijo con un inhibidor Ace y un arb. Eso en realidad se ha demostrado, cuando se administran juntos, como causantes de daño renal.

Por lo tanto, ciertamente evito tratar de usarlos juntos.

Y entonces parece que tenemos una pregunta más por ahora. Seguro que serán más. ¿Los niños con baja estatura tienden a alcanzar a sus compañeros en algún momento, o tienden a seguir siendo más bajos en la edad adulta?

Si. Así que esa es una gran pregunta y realmente depende de lo que esté pasando.

Entonces, si el problema es que simplemente no obtienen suficientes calorías, entonces esos niños pueden ponerse al día. Hay niños, y, sabes, esto ciertamente ha sido algo que he hablado con personas que son parte de esta reunión, y ciertamente mis propios pacientes, con una estatura baja. Son evaluados por endocrinología y los diferentes componentes que son realmente tan críticamente importantes en el crecimiento en la infancia parecen estar funcionando bien, pero luego intentas una prueba empírica de la hormona del crecimiento y los niños responden.

Así que creo que esa es parte de la razón de nuestra clínica de trastornos renales hereditarios y poliquísticos. Tenemos como una de nuestras múltiples especialidades disponibles para ver a los pacientes un endocrinólogo, que puede tratar estos problemas de crecimiento, así como un nutricionista. ¿Es un problema de muy pocas calorías? ¿Que estos niños solo necesitan una cantidad de calorías diferente a la que realmente están ingiriendo o es algo que puede ser asistido por la suplementación con hormona de crecimiento?

Gracias, es todo el tiempo que tenemos ahora.

¿Tiene algún comentario final?

No, estoy feliz de ayudar a este grupo. He estado haciendo esto como lo sabe Michelle y lo sabe Paula desde hace mucho tiempo.

Y tengo que decir que esto es lo más destacado de mi año, así que muchas gracias por invitarme a participar.

Muchas gracias.