



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
/ Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;3:1-67.

Septiembre - Diciembre / September - December 2016

EDITORIAL / EDITORIAL

3-5.- ADVANCES IN BIOMARKERS FOR CANCER DIAGNOSIS.

6-8.- AVANCES EN BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DEL CÁNCER.

Pilar Muñiz Rodríguez

Departamento de Biología Molecular. Universidad de Burgos. Burgos. España

ORIGINALS / ORIGINALES

9-21.- ESTUDIO VASCULAR DE LA VELLOSIDAD PLACENTARIA EN PACIENTES CON GANANCIA EXCESIVA DE PESO DURANTE LA GESTACIÓN

Pablo E. Hernández-Rojas, Ivannelys Antequera MD, Jhonatan Hermoso MD, Josmar Ruiz MD, Olivar Castejón MD, María Infranco MD.

Departamento Clínico Integral de La Victoria, Unidad de Investigación en Perinatología Hospital Prince Lara, Departamento Clínico Integral de La Costa, Unidad de Investigación en Patología Placentaria, CIADANA. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Maracay, Edo. Carabobo. Puerto Cabello. Aragua. Venezuela

CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

22-26.- ENDOCARDITIS TROMBÓTICA NO BACTERIANA EN PACIENTE CON CANCER DE PANCREAS AVANZADO.

Patricia E. Guantay, Marcelo M. Serra

Servicio de Clínica Médica Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET

27-32.- RIÑÓN Y EMBARAZO. II.- GLOMERULOPATÍAS Y EMBARAZO

Dra. Amelia Bernasconi. Jefa del Departamento de Medicina del Hospital Juan A. Fernández. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

33-40.- PEQUEÑAS VESÍCULAS, GRANDES VEHÍCULOS: LOS EXOSOMAS

41-48.- SMALL VESICLES, BIG VEHICLES: EXOSOMES

Saiz-Lopez P, Alcaraz R, García Toro E, García Girón C.

Unidad de Oncobiopatología Molecular. Hospital Universitario de Burgos. Burgos. España

LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR

49-51.- HYPONATREMIA SECONDARY TO RESET OSMOSTAT IN A VERY OLD INDIVIDUAL: A CASE REPORT AND PATHOPHYSIOLOGIC PROPOSAL.

Carlos G. Musso, MD. PHD., Jose R. Jauregui MD. PhD.

Ageing Biology Unit. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

52-67.- INJURIA RENAL AGUDA COMO ORIGEN DE LA NEFROPATÍA CRÓNICA

Fernando Lombi, Hernan Trimarchi

Servicio de Nefrología. Hospital Británico. Buenos Aires, Argentina.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores

Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;3:3-5.

Editorial:

ADVANCES IN BIOMARKERS FOR CANCER DIAGNOSIS.

Prof. Pilar Muñiz Rodríguez PhD.

**Área de Bioquímica y Biología Molecular.
Universidad de Burgos.**

Burgos. España

[pmuniz @ ubu.es](mailto:pmuniz@ubu.es)

[Version en español](#)

Cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, with approximately 14 million new cases, according to the latest WHO data for 2012^{1,2}. It is estimated that the number of cases will continue to increase in the next two decades to 22 million new cases per year ¹.

Nowadays, the genetic characterization of a tumor is by invasive techniques, from surgical samples or biopsies. The technological advances have led to the development of liquid biopsies that allow the detection of cancer, and the use of more effective and individualized treatments. The liquid biopsy has advantages over solid tumor biopsy, is non-invasive, more sensitive and accurate, and could provide more information on the prognosis and types of treatment^{3,4}.

The liquid biopsy uses biomarkers, such as circulating tumor cells, ctDNA (circulating tumor DNA) and exosomes, present in blood that facilitate the early detection of cancer, also offers the identification of genetic and epigenetic mutations⁵⁻⁶. Furthermore, it may reflect the genetic profile of tumor subclones present in a patient⁷.

The development of new technologies, dPCR, NGS (next-generation sequencing), more sensitive and accurate, have allowed to improve the detection and reduce the time of detection of these biomarkers to its use in clinical applications. However, liquid biopsy shows some limitations, no consensus in the methods of detection, and

is necessary more studies for its routine application in clinic.

The exosomes are small vesicles with a diameter of 30 to 100 nm, obtained from liquid biopsy and are promising biomarkers because provide information on tumor cells⁸. Their detection and quantification, due to their specificity and stability in different biological fluids, make them ideal candidates as biomarkers of diagnosis and progression of cancer.

Exosomes are present in almost all biological fluids, and contain molecules (proteins, mRNAs, DNA fragments and miRNA) present in the original cancer cells⁹. They are secreted from tumor cells and can participate in the growth and metastasis of tumors, in addition to generating chemo-resistance.

In an article of this issue, the authors review the role of the exosomes as potential cancer biomarkers for early detection, diagnosis and prognosis.

REFERENCES

1. Cáncer en España 2017. SEOM (<http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017>)
2. WHO cancer mortality database (IARC). <http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>
3. Zhang W, Xia W, Lv Z, Ni C, Xin Y, Yang L. 2017. Liquid Biopsy for Cancer: Circulating Tumor Cells, Circulating Free DNA or Exosomes? *Cell Physiol Biochem.* 41(2):755-768.
4. Di Meo A, Bartlett J, Cheng J, Pasic MD, Yousef GM. 2017. Liquid biopsy: a step forward towards precision medicine in urologic malignancies. *Molecular Cancer.* 16:80 : 5-14
5. Pantel K, Speicher MR. 2016. The biology of circulating tumor cells. *Oncogene.* 10;35(10):1216-24
6. Rashed M, Bayraktar E, K Helal G, Abd-Ellah MF, Amero P, Chavez-Reyes A, Rodriguez-Aguayo C. 2017. Exosomes: From Garbage Bins to Promising Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 2;18(3)
7. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. 2013. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat Rev Clin Oncol.* 10(8):472-84
8. Cheng F, Su L, Qian C. 2016. Circulating tumor DNA: a promising biomarker in the liquid biopsy of cancer. *Oncotarget.*;7:48832-41
9. Nedaeinia R, Manian M, Jazayeri MH, Ranjbar M, Salehi R, Sharifi M, Mohaghegh F, Goli M, Jahednia SH, Avan A, Ghayour-Mobarhan M. 2017. Circulating exosomes and exosomal microRNAs as biomarkers in gastrointestinal cancer. *Cancer Gene Ther.* 24(2):48-56.

CORRESPONDENCE:

Prof. Pilar Muñiz Rodríguez PhD.
Área de Bioquímica y Biología Molecular.
Facultad de Ciencias
Universidad de Burgos.
Hospital del Rey s/n
09001 Burgos. España
Email: [pmuniz @ ubu.es](mailto:pmuniz@ubu.es)



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:


Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;3:6-8.

Editorial:

AVANCES EN BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DEL CÁNCER.

Prof. Pilar Muñiz Rodríguez PhD.

**Área de Bioquímica y Biología Molecular.
Universidad de Burgos.**

Burgos. España

[pmuniz @ ubu.es](mailto:pmuniz@ubu.es)

[English Version](#)

El cáncer constituye una de las principales causas de mortalidad en el mundo, con 14 millones de casos nuevos en el mundo, según los últimos datos de la OMS del 2012^{1,2}. Se estima que el número de casos seguirá en aumento en las dos próximas décadas a 22 millones de casos nuevos al año¹.

En la actualidad la caracterización genética de un tumor se realiza mediante técnicas invasivas, a partir de muestras quirúrgicas o de biopsias. Los avances tecnológicos han llevado al desarrollo de biopsias líquidas que permitan la detección del cáncer, y el uso de tratamientos más eficaces e individualizados.

La biopsia líquida presenta ventajas frente a la biopsia sólida, es no invasiva, más sensible y precisa y proporciona más información sobre el pronóstico y tipos de tratamiento^{3,4}. La biopsia líquida se usan biomarcadores, como los CTCs (circulating tumour cells), ctDNA (circulating tumour DNA) y exosomas^{5,6}, presentes en sangre que faciliten la detección temprana de cáncer, permitiendo identificar mutaciones genéticas y epigenéticas⁷. Además, puede reflejar el perfil genético de los subclones tumorales presentes en un paciente⁸.

El desarrollo de nuevas tecnologías, dPCR, NGS (next-generation sequencing), más sensibles y precisas, han permitido mejorar la detección y reducir el tiempo de detección de estos biomarcadores obtenidos, dirigidos a su uso en aplicaciones clínicas. A pesar de sus ventajas, la biopsia líquida presenta las limitaciones en que todavía no hay un consenso en los métodos de detección, y son necesarios más estudios para su aplicación rutinaria en clínica.

Los exosomas, son pequeñas vesículas con un diámetro de 30 a 100 nm, obtenidos de biopsia líquida y son biomarcadores prometedores al aportar información sobre las células tumorales⁸. Su detección y cuantificación, debido a su especificidad y estabilidad en diferentes fluidos biológicos, hacen que sean buenos candidatos como biomarcadores de diagnóstico y progresión del cáncer.

Los exosomas, están presentes en casi todos los fluidos biológicos, y son transportadores de moléculas (proteínas, mRNAs, fragmentos de DNA y miRNA) presentes en las células cancerígenas originales⁹. Son secretados desde las células tumorales y pueden participar en el crecimiento y metástasis de los tumores, además de generar quimio-resistencia. Por ello su detección temprana en sangre permite que sean buenos biomarcadores del cáncer.

En un artículo de revisión, que se hace en este número, se analiza el papel de los exosomas como potenciales biomarcadores clínicos del cáncer para la detección temprana, diagnóstico, predicción de la eficacia terapéutica y como pronóstico.

REFERENCIAS

1. Las Cifras del Cáncer en España 2017 SEOM (<http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017>)
2. WHO cancer mortality database (IARC). <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>
3. Zhang W, Xia W, Lv Z, Ni C, Xin Y, Yang L. 2017. Liquid Biopsy for Cancer: Circulating Tumor Cells, Circulating Free DNA or Exosomes? Cell Physiol Biochem. 41(2):755-768.
4. Di Meo A, Bartlett J, Cheng J, Pasic MD, Yousef GM. 2017. Liquid biopsy: a step forward towards precision medicine in urologic malignancies. Molecular Cancer. 16:80 : 5-14
5. Pantel K, Speicher MR. 2016. The biology of circulating tumor cells. Oncogene. 10;35(10):1216-24
6. Rashed M, Bayraktar E, K Helal G, Abd-Ellah MF, Amero P, Chavez-Reyes A, Rodriguez-Aguayo C. 2017. Exosomes: From Garbage Bins to Promising Therapeutic Targets. Int J Mol Sci. 2;18(3)
7. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. 2013. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. Nat Rev Clin Oncol. 10(8):472-84
8. Cheng F, Su L, Qian C. 2016. Circulating tumor DNA: a promising biomarker in the liquid biopsy of cancer. Oncotarget.;7:48832-41
9. Nedaeinia R, Manian M, Jazayeri MH, Ranjbar M, Salehi R, Sharifi M,

Mohaghegh F, Goli M, Jahednia SH, Avan A, Ghayour-Mobarhan M. 2017. Circulating exosomes and exosomal microRNAs as biomarkers in gastrointestinal cancer. *Cancer Gene Ther.* 24(2):48-56.

CORRESPONDENCE:

Prof. Pilar Muñiz Rodríguez PhD.

Facultad de Ciencias

Universidad de Burgos.

Hospital del Rey s/n

09001 Burgos. España

Email: [pmuniz @ ubu.es](mailto:pmuniz@ubu.es)



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



ESTUDIO VASCULAR DE LA VELLOSIDAD PLACENTARIA EN PACIENTES CON GANANCIA EXCESIVA DE PESO DURANTE LA GESTACIÓN

Pablo E. Hernández-Rojas^{1,2,3}, Ivannelys Antequera MD¹,
Jhonatan Hermoso MD¹, Josmar Ruiz MD¹,
Olivar Castejón MD⁴, María Infranco MD¹.

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Edo. Carabobo. ² Departamento Clínico Integral de La Victoria, Facultad de Ciencias de la Salud - Sede Aragua, Universidad de Carabobo. La Victoria, Edo. Aragua.

³ Unidad de Investigación en Perinatología Hospital Prince Lara, Departamento Clínico Integral de La Costa, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Puerto Cabello, Edo. Carabobo.

⁴ Unidad de Investigación en Patología Placentaria, CIADANA, Facultad de Ciencias de la Salud - Sede Aragua, Universidad de Carabobo, Maracay, Edo. Aragua. Venezuela

pabloehr@gmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;3:9-21

[Comentario del revisor Prof. Sandro Bustamante, M.Sc.](#) Programa de Farmacología Molecular y Clínica. ICBM – Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago. Chile.

[Comentario de la revisora Dra. María Jesús Coma MD, PhD.](#) Especialista en Histopatología. Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Burgos. España

RESUMEN

Objetivos: Describir a la vellosidad placentaria en pacientes con ganancia de peso gestacional exagerado.

Materiales y Métodos: estudio transversal que incluyó a 30 pacientes de cualquier edad, 14 expuestas, y 16 no expuestas a aumentos exagerados de peso gestacional, de las que se tomaron muestras de sus placentas obteniendo 150 láminas posterior tinción H&E observadas al microscopio óptico, identificando medidas de las vellosidades coriales.

Resultados: se evidencian vasos en las vellosidades coriales de pacientes expuestas

con un promedio en grosor total de 173 μm , luz 167,9 μm y pared 5,05 μm , a su vez en las no expuestas se obtuvieron promedios de grosor total 69,3 μm , luz 67 μm y pared 2,5 μm , Con OR comparativo para la luz 2,31 pared 8,06 y grosor 0,43 en las vellosidades coriales en ambos grupos.

Conclusiones: la ganancia de peso gestacional exagerado produce en un grosor aumentado de la vasculatura de la pared vellositaria, lo que produce fenómenos adaptativos de la microvasculatura. Recomendamos nuevas líneas de investigación para evaluar, la existencia que relacionen cambios anatómicos, funcionales y aparición de patologías tanto en el feto como en la madre ante aumentos de peso gestacional exagerado. Además de dieta balanceada a las gestantes para una adecuada salud materno fetal.

PALABRAS CLAVE: Vellosidad Placentaria. Ganancia de Peso Gestacional Exagerado.

SUMMARY: VASCULAR STUDY OF PLACENTAL VILLI IN PATIENTS WITH EXCESSIVE GESTATIONAL WEIGHT GAIN

Objective: To describe the study of vascular placental villi in patients with excessive gestational weight gain.

Materials and methods: transversal study, which included 30 patients of any age, exposed 14 and 16 not exposed, which placental vessels were processed by methods of histotechnology, obtaining 150 sheets back staining hematoxylin-eosin observed optical microscope, identifying measures of the vascular villus sampling.

Results: vessels in villi are evident in patients with an average in total 173 μm thickness, light wall and 167,9 μm 5.05 μm , at the same time in the non-exposed were averages of total thickness 69.3 μm , wall and light 67 μm 2.5 μm , With comparative OR for vessel lumen 2.31 wall thickness 8.06 and total thickness 0.43 in the villus sampling in both groups.

Conclusions: gestational weight gain exaggerated ≥ 16 Kg, produced in the exposed group a thickness increased wall villous, what produces vasodilation of the capillaries as a compensatory response in addition to areas of microinfarctions. There are vascular changes when maternal weight increases excessively with some adaptive phenomena of the microvasculature. We recommend new lines of research to access the existence of such changes such as anatomical, functional and appearance of pathologies in the fetus and mother with exaggerated gestational weight gain.

KEY WORDS: Placental villus. Excessive gestational weight gain

INTRODUCCIÓN

La placenta cumple funciones de transporte y metabolismo, así como protectoras y endocrinas; siendo además la proveedora principal de oxígeno, agua, carbohidratos, aminoácidos, lípidos, vitaminas, minerales y nutrientes necesarios para que el feto se

desarrolle de una manera adecuada; además que alberga lo necesario para la evolución y manutención de un embarazo normal, y de existir una falla en dichas funciones será el desencadenante de patologías¹.

La capacidad de transferencia de la placenta depende de su tamaño, morfología, circulación sanguínea y abundancia de transportadores. Por otra parte también influye sobre la tasa de crecimiento fetal con su capacidad para sintetizar hormonas y metabolizar nutrientes².

En la primera mitad de la gestación, esta utiliza la mitad del oxígeno y la glucosa que recibe de la circulación materna para su propio crecimiento y metabolismo, mientras que en la segunda mitad del embarazo transfiere la mayor parte de los nutrientes al feto³.

El intercambio de sustancias entre el feto y la madre, es imprescindible para el normal desarrollo del embarazo, que se realiza a través de la barrera placentaria, la cual se encarga de separar la sangre materna y fetal, regula la transferencia de sustancias que la atraviesan. Una de las funciones principales de la placenta es la de transferir oxígeno y una gran variedad de principios desde la madre al feto, y viceversa, transportar el anhídrido carbónico y otros productos del metabolismo desde el feto a la madre⁴.

En el siglo pasado, muchos se han dado respuesta por parte de los profesionales de la salud a la pregunta "¿cuánto peso debo ganar mientras estoy embarazada?". En 1900, la respuesta era a menudo sólo 6-9 kg. Entre 1970 y 1990 la directriz para la ganancia de peso durante el embarazo fue mayor, 9-11 kg⁵.

En las gestantes con ganancia de peso exagerado se introducen cambios en el metabolismo de los lípidos que promueven la acumulación en la madre de los depósitos de grasa llegando a aumentar la grasa de depósito precoz hasta el doble al final del embarazo⁶. Actualmente una ganancia adecuada de peso está normatizada por el Institute of Medicine (IOM) norteamericano, quienes sugieren una ganancia máxima que depende del índice de masa corporal pregestacional discriminando si la paciente tiene un bajo peso, normo peso, sobrepeso u obesidad. En ningún caso la mujer debe tener una ganancia ponderal total mayor de 16 kg, por lo que nosotros tomamos dicho valor como referencia para definir a nuestra población expuesta a aumentos excesivos de peso⁵.

En el embarazo normal, los cambios en el metabolismo hepático y adiposo alteran las concentraciones circulantes de triglicéridos, ácidos grasos, colesterol y los fosfolípidos. Además, al inicio de la gestación se potencia la lipogénesis a partir de la glucosa, una ruta metabólica sensible a la insulina, por lo que la hiperinsulinemia al inicio de la gestación podría contribuir al aumento de los depósitos grasos maternos⁷.

Se han evaluado las consecuencias de la ganancia de peso materno, concluyendo que una ganancia de peso menor a la recomendada se asociaba a recién nacidos de bajo peso, mientras que la ganancia excesiva se asociaba con recién nacidos de mayor peso al nacer, crecimiento fetal acelerado y mayor retención de peso postparto. En este trabajo, los autores utilizaron los certificados de nacimiento de más de 500.000 mujeres para evaluar la relación entre la ganancia de peso materno y el peso del recién

nacido, encontrando correlación positiva entre aumento durante el embarazo y el peso del recién nacido, así como correlación intrasujeto al aparear los pesos de distintos embarazos de la misma madre. Como conclusión, determinaron que el aumento de peso materno durante el embarazo se correlaciona con el aumento de peso del recién nacido, independientemente de la influencia de factores genéticos⁸.

Otro estudio concluye que el aumento excesivo de peso durante el embarazo ha sido asociado a complicaciones maternas y fetales con posibles repercusiones a largo plazo, demostrando que el índice de masa corporal aumentado influyó sobre el peso del recién nacido, así como también modificaciones en la antropometría neonatal de aquellos niños cuyas madres ganaron más peso de lo aconsejado por la norma⁹.

Múltiples estudios poblacionales y experimentales han evidenciado un riesgo dos a tres veces mayor de presentar complicaciones maternas y perinatales en las embarazadas con sobrepeso y obesidad en comparación a las mujeres con estado nutricional normal. Dado que el período gestacional es considerado una etapa crítica para el desarrollo del individuo, las alteraciones metabólicas identificadas a nivel de nutrientes, hormonas y mediadores inflamatorios podrían explicar muchos de los resultados adversos descritos a mediano y largo plazo en los hijos de madres con exceso de peso durante el embarazo¹⁰.

El objetivo de esta investigación es describir las características de las estructuras vasculares de la vellosidad placentaria bajo visión por microscopía óptica cuando una embarazada aumenta excesivamente su peso, según los criterios definidos por el Institute of Medicine. No encontramos artículos que reporten las características de las vellosidades coriales en mujeres con la condición de aumentos exagerados de peso durante la gestación, y por esto buscamos describir los cambios vasculares en dichas pacientes.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio con diseño transversal en pacientes atendidas en el Servicio de Obstetricia del Hospital José María Benítez de La Victoria, Estado Aragua, Venezuela entre los meses comprendidos entre marzo y agosto del 2016, previa evaluación del peso de las gestantes durante su gestación a través de la tarjeta de control prenatal, la cual lleva un registro del peso mensual en cada embarazada. Estas placentas fueron obtenidas posterior al alumbramiento y conservadas en formol al 10% para su estudio.

Los participantes en el estudio se dividieron en dos grupos: Expuestos (con ganancia de peso excesivo) y no expuestos (con ganancia de peso normal), con gestaciones a término (mayores de 37+0 semanas, las cuales seleccionamos según los siguientes criterios: Pacientes con ganancia excesiva de peso a mujeres que concluyeron su embarazo con un aumento mayor o igual a los 16 kg, en embarazos con fetos únicos, con registro de control prenatal, excluyendo a pacientes con hipertensión arterial crónica o gestacional, diabetes mellitus gestacional o pregestacional, enfermedades endocrinas, inmunológicas y pacientes con obesidad o desnutrición.

Las placentas de las participantes seleccionadas fueron protegidas bajo soporte y consideraciones bioéticas, y a las pacientes se les informó de manera escrita

obteniendo su consentimiento firmado, tal como indica la Ley sobre Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células en Seres Humanos¹¹ y siguiendo los postulados del Protocolo de Helsinki en bioética en investigaciones en humanos¹².

Posterior al alumbramiento se colocaron las placentas en un envase plástico estéril con formaldehído bufferado al 10%, para posteriormente realizar cinco cortes en los cuadrantes marginales y uno en el centro de la cara materna para un total de cinco piezas por cada placenta. De cada pieza se obtuvo un corte para un total de cinco láminas que se colorearon con la tinción de H&E, para un total de 150 láminas de 30 placentas, 14 expuestas y 16 no expuestas. Dichas láminas fueron observadas usando microscopía óptica. El análisis de los detalles citológicos los realizó el Director de la Unidad de Investigación en Patología Placentaria, Dr. Olivar Castejón, experto en el área. Los datos recolectados en el estudio se analizaron mediante los programas estadísticos de libre acceso PAST¹³ y EPIDATA 3.1¹⁴.

RESULTADOS.

En la tabla 1 se observa una comparación en micras de las medidas obtenidas al medir la luz vascular, el grosor de la pared y el espesor del vaso capilar arterial en su conjunto (grosor) en las pacientes no expuestas a ganancia exagerada de peso. En promedio, el grosor vascular es de 69.3 micras, la luz 67 micras y la pared 2.5 micras. Se obtiene la visión detallada de las medidas en cada individuo.

Tabla 1. Vellosidades coriónicas de pacientes no expuestas a aumentos excesivos de peso durante la gestación.

	Grosor (µm)	Luz (µm)	Pared (µm)
1	72	70	2
2	64	61	3
3	75	73	2
4	65,5	63	2,5
5	73	70	3
6	74,5	72	2,5
7	68	65	3
8	65,5	63	2,5
9	75	73	2
10	68,5	65	3,5
11	64,5	62	2,5
12	63,5	61	2,5
13	65	63	2
14	69,5	67	2,5
15	68,5	66	2,5
16	77	75	2
Promedios	69,3	67	2,5

Fuente: Datos obtenidos de la investigación.

En la tabla 2 vemos la misma comparación, pero en pacientes que tuvieron la exposición al aumento excesivo de peso durante la gestación, donde también se observó el grosor, la luz y la pared del vaso vellositario obteniendo como promedios 173 micras para el grosor vascular, la luz en 167.9 micras y la pared vascular arterial de 5.05 micras.

Tabla 2. Vellosidades coriónicas de pacientes expuestas a aumentos excesivos de peso durante la gestación.

	Grosor (μm)	Luz (μm)	Pared (μm)
1	196	182	14
2	191,5	189	2,5
3	136,5	132	4,5
4	142,5	139	3,5
5	192,5	182	10,5
6	193,2	189	4,2
7	132,5	130	2,5
8	198	186	12
9	179	176	3
10	181,5	179	2,5
11	185	182	3
12	138,5	136	2,5
13	163	160	3
14	192	189	3
Promedio	173	167,9	5,05

Fuente: Datos obtenidos de la investigación

En la tabla 3 comparamos las medias de pared, luz y grosor en micras de las pacientes expuestas y no expuestas. Se observa en la población estudiada que en el grupo de las expuestas las medidas de dichas estructuras es mayor, con comparación estadísticamente significativa para todas las medidas. En esta tabla se evidencia que los vasos arteriales de las placentas de la población expuesta al aumento exagerado de peso tienen pared más gruesa, con una luz vascular más amplia y con un grosor del

total del vaso mayor que en el grupo no expuesto. Incluso la luz vascular es 2.5 veces más amplia en los vasos vellositarios de las pacientes expuestas.

Tabla N° 3. Comparación de las medidas promedio (μm) de la pared, luz y grosor de las arterias de la vellosidad corial entre las gestantes expuestas y no expuestas a ganancia excesiva de peso durante el embarazo.

		N	X(μm)	IC 95%	p	T
Pared	Expuestas	14	5.05	2.76 - 7.53	0.0014	2.39
	No expuestas	16	2.5	2.26 - 7.73	0.032	2.56
Luz	Expuestas	14	167.93	154.31 - 181.54	0.001	16.81
	No expuestas	16	66.81	64.304 - 69.321	2.87×10^{-10}	15.77
Grosor	Expuestas	14	172.98	158.57 - 187.38	0.001	15.32
	No expuestas	16	69.31	66.9 - 71.7	4.90×10^{-10}	16.35

Fuente: Datos obtenidos de la investigación.

En la tabla 4 se describen los resultados luego de ubicar a los individuos en tablas de contingencia de 2 x 2 para conocer el riesgo que tienen de presentar la situación mórbida del cambio en la arquitectura vascular ante aumentos excesivos de peso durante el embarazo. Solamente el espesor de la pared resultó con un OR de 8.06, con valor estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Los demás valores, aunque resultaron con ORs incrementados en sus cálculos, no fueron estadísticamente significativos con intervalos de confianza que sugieren sesgo por azar.

Tabla N° 4. Comparación de riesgos de cambios en las medidas de luz, pared y grosor arterial total en las vellosidades coriales en pacientes expuestas y no expuestas a ganancia excesiva de peso durante el embarazo.

	Razón de Prevalencias	OR	IC 95%	χ^2	P
LUZ	1,575	2,31	0,547-9,749	1,265	0,26
PARED	3,208	8,06	1,613-39,776	6,718	0,01
GROSOR	0,634	0,43	0,102-1,825	1,265	0,22

Fuente: Datos obtenidos de la investigación

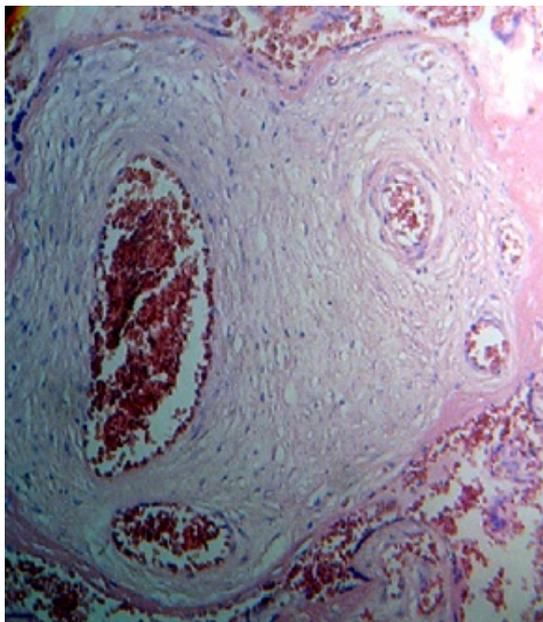


Figura 1.- Dilatación luminal con engrosamiento de la pared vascular en las arterias de la vellosidad corial de las pacientes expuestas a aumentos excesivos de peso durante la gestación. Tinción H&E 100X.

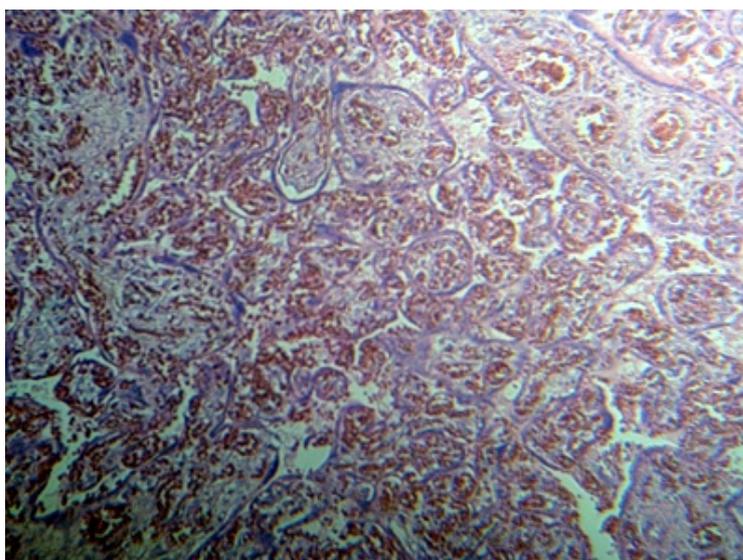


Figura 2.- Infartos placentarios en las pacientes expuestas a aumentos excesivos de peso durante la gestación. Tinción H&E 100X

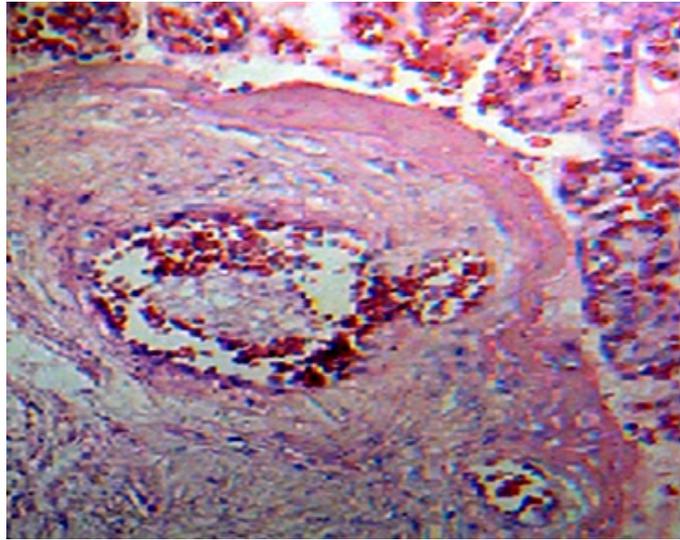


Figura 3.- Micro aneurisma en vaso de la vellosidad corial de pacientes sometidas a aumentos exagerados de peso durante el embarazo. Tinción H&E 100X.

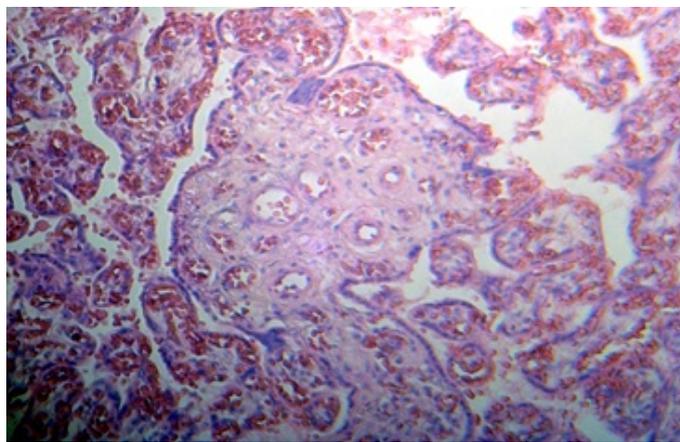


Figura 4.- Corangioma en vaso de la vellosidad corial de pacientes sometidas a aumentos exagerados de peso durante el embarazo. Tinción H&E 100X.

DISCUSION

Al identificar cambios en el calibre de la luz y grosor vascular de la vellosidad corial, logramos evidenciar una mayor dilatación de las mismas (Figura 1), así como una ausencia de vellosidades coriales en zonas amplias de las áreas observadas en el grupo expuesto a aumentos excesivos de peso sugestivos a zonas de infarto (Figura 2), lo cual indica que si las pacientes embarazadas cursan con una alimentación inadecuada que les permita una ganancia ponderal mayor a 16 kg se podría iniciar un proceso fisiopatológico que comienza con el engrosamiento de la pared vascular y se continúa con una vasodilatación compensatoria. Esto podría explicar ambos hallazgos de pared y luz vascular aumentados en pacientes expuestas.

Dicho proceso sugiere que un aumento exagerado de peso produciría un aumento en la matriz extracelular de la pared vascular, con posterior dificultad para el transporte de sustancias a través de la membrana placentaria. La placenta compensaría este déficit liberando factores vaso activos que producirían una vasodilatación compensatoria y así regular el intercambio, principalmente gaseoso. Harían falta investigaciones que evidencien estas hipótesis.

A pesar que los antecedentes encontrados hablan de una sobre nutrición fetal en aumentos exagerados de peso, pensamos que el aumento del tamaño fetal estaría influido por otros factores y no solo nutricionales, por cuanto al verse afectada la vasculatura placentaria, se pone en evidencia la dificultad del paso a través de la misma. El factor hormonal debe influir fuertemente en el crecimiento fetal, como respuesta al hiperinsulinismo de estos fetos.

Como causante del grosor aumentado de la pared vascular vellositaria se observa un aumento en la matriz extracelular que puede dificultar los mecanismos de transporte de sustancias a través de la membrana placentaria.

CONCLUSION

La ganancia de peso gestacional exagerado ≥ 16 Kg, produce en estas pacientes un grosor aumentado de la pared de los vasos vellositarios y una vasodilatación de la luz de los capilares como respuesta compensatoria, además de aneurismas (Figura N° 3) y áreas de microinfartos vellositarios.

Hay respuesta vascular ante los aumentos de peso gestacional exagerados con fenómenos adaptativos de la microvasculatura, causando así corangiosis (Figura N° 4) y daños degenerativos en la capa endotelial y media. No se observó acumulación de depósitos lípidos que tuvieran relación significativa en microscopía óptica.

Como recomendación se debe hacer énfasis a toda gestante en cumplir con una dieta balanceada que le permita obtener una ganancia de peso gestacional dentro de límites normales con el fin de obtener una adecuada salud materno fetal.

Invitamos además a nuevas investigaciones para confirmar los problemas que puedan aparecer derivados de un déficit del intercambio gaseoso en fetos durante su desarrollo, que se relacionen con cambios anatómicos, funcionales y aparición de patologías tanto en el feto como en la madre ante aumentos de peso exagerado, tanto a corto como a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Rodríguez-Cortez YM, Mendieta-Zerón H. La placenta como órgano endocrino compartido y su acción en el embarazo normoevolutivo. *Revista de Medicina e Investigación*. 2014; 2(1): p. 28-34.
2. San Román MA. Aumento de peso durante el embarazo Cantabria: Universidad de Cantabria; 2013.
3. Cetin I, Cardellicchio M. Fisiología del Embarazo: Interacción materno infantil. Perspectiva general de la interacción nutricional materno infantil. *Ann Nestlé*. 2010; 68: p. 7-16.
4. Huarte M, De la Cal C, Mozo de Rosales F. Adaptaciones maternas al embarazo Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 2007.

5. Rasmussen Y. Committee to reexamine IOM pregnancy guidelines. Weight gain during pregnancy, reexamining the guidelines Washington, D.C.; 2009.
6. Rajasingam D, Seed PT, Briley AL, Sheenan H, Poston L. A prospective study of pregnancy outcome and biomarkers of oxidative stress in mulltiparous obese women. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(4): p. 395-399.
7. Carnero J. Influencia del sobrepeso y la obesidad en la transferencia placentaria de ácidos grasos en gestantes con diabetes gestacional. Murcia;; 2013.
8. Giménez ML, Izbizky G. El aumento de peso durante el embarazo se correlaciona con el peso del recién nacido. *Evidencia Actualización en la práctica ambulatoria.* 2011; 14(2): p. 47.
9. Leal M, Giancomin L, Pacheco L. Pre gestation body mass index and maternal weight gain, its relationship with the newborn weight. *Acta Médica Costarricense.* 2008 Julio; 50(3): p. 165.
10. Vohr B, Poggi Davis E, Wanke CA, Krebs N. Neurodevelopment: The Impact of Nutrition and Inflammation During Preconception and Pregnancy in Low-Resource Settings. *Pediatrics.* 2017 Apr; 139(s1): p. s38-s51.
11. artínez-Nadal S, Demestre X, Raspall F, Vila C, Alvarez J, Sala P. Valoración clínica del estado nutricional fetal al nacer mediante el Clinical Assessment of Nutritional Status score. *An Pediatr.* 2016; 84(4): p. 218-223.
12. Farías M, Oyarzún E. Obesidad en el embarazo: razones para volver a preocuparse de la nutrición materna. *Medwave.* 2012; 12(7).
13. Bermeo S, Cubillos H, Ostos J. Transplantes de órganos perspectiva histórica y alternativas futuras. *Revista Facultad de Salud-RFS.* 2015; 1(2): p. 63-71.
14. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Jahrbuch für Wissenschaft Und Ethik.* 2009; 14(1): p. 233-238.

CORRESPONDENCIA:

Pablo E. Hernández-Rojas, Pablo E.
Centro Clínico La Fontana.
Unidad de Medicina Materno Fetal,
La Victoria, Edo.
02121 Aragua.
Venezuela
Mail:[pabloehr @ gmail.com](mailto:pabloehr@gmail.com)

Comentario del revisor Prof. Sandro Bustamante, M.Sc. Programa de Farmacología Molecular y Clínica. ICBM – Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago. Chile.

La obesidad materna influye tanto sobre la placenta como en el feto, a menudo resultando en un mayor sobrepeso y tamaño para la edad de desarrollo gestacional¹.

Se ha demostrado que la capacidad de transporte a través de la placenta aumenta en modelos animales de obesidad materna y está fuertemente asociada al peso de nacimiento en humanos, proporcionando una visión mecanicista sobre el crecimiento fetal acelerado en obesidad materna².

A la fecha, no se han descrito procesos de ramificación angiogénica placentaria en la obesidad materna³, fenómeno que podría contribuir a reducir el flujo de sangre placentario y al intercambio en la circulación materno-fetal en los embarazos complicados por la obesidad.

El artículo de Hernández Rojas y colaboradores demuestra por primera vez las modificaciones morfológicas de los vasos de las vellosidades placentarias en madres con ganancia excesiva de peso durante el embarazo, permitiendo especular que, ante el mayor engrosamiento observado en la matriz, la placenta liberaría factores vaso activos que producirían una vasodilatación compensatoria y regular de este modo el déficit en el intercambio de nutrientes y gases. Los hallazgos del presente trabajo permiten abrir nuevas líneas de investigación en esta área.

REFERENCIAS:

- 1.- Stang J & Huffman LG. Position of the academy of nutrition and dietetics: obesity, reproduction, and pregnancy outcomes. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116: 677-691. 2016.
- 2.- Lager S, Ramirez VI, Gaccioli F, Jang B, Jansson T, Powell TL. Protein expression of fatty acid transporter-2 is polarized to the trophoblast basal plasma membrane and increased in placentas from overweight/obese women. *Placenta*, 40: 60-66. 2016.
- 3.- Dubova EA, Pavlov KA, Borovkova EI, Bayramova MA, Makarov IO, Shchegolev AI. Vascular endothelial growth factor and its receptors in the placenta of pregnant women with obesity. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 151: 253-258. 2011.

Comentario de la revisora Dra. María Jesús Coma MD, PhD. Especialista en Histopatología. Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Burgos. España

La histopatología placentaria está escasamente desarrollada. Los estudios anatomopatológicos de la placenta no son frecuentes, porque generalmente su examen microscópico no se realiza de manera rutinaria en nuestros hospitales.

Trabajos como éste, riguroso y bien documentado, rellenan esta laguna y enriquecen



el conocimiento de un órgano vital para el desarrollo humano en sus fases embrionaria y fetal.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores Instruction
to Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



ENDOCARDITIS TROMBÓTICA NO BACTERIANA EN PACIENTE CON CANCER DE PANCREAS AVANZADO

Patricia E. Guantay, Marcelo M. Serra
Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

Email: [marcelo.serra @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:marcelo.serra@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;3:22-26.

RESUMEN

La endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) es una causa poco frecuente de embolismo sistémico. Se observa más frecuentemente en paciente con enfermedad oncológica avanzada o estados de inflamación crónica.

Suele ser un diagnóstico post mortem, sin embargo hay pacientes que son diagnosticados antes de la muerte y se presenta generalmente con signos y síntomas de embolias sistémicas. Un rápido reconocimiento de esta entidad suele ser importante para iniciar un tratamiento precoz.

Se presenta un paciente con cancer de pancreas que concurre a la consulta por síntomas neurológicos.

PALABRAS CLAVE: Endocarditis trombótica no bacteriana. Cáncer de páncreas. Embolismo sistémico

SUMMARY:

Non-bacterial thrombotic endocarditis (NBTE) is a rare cause of systemic embolism. It is most frequently seen in patients with advanced cancer disease or chronic inflammation.

It is usually a post mortem diagnosis, however there are patients who are diagnosed before death and it usually presents with signs and symptoms of systemic embolisms. Rapid recognition of this entity is often important to initiate early treatment.

We present a patient with pancreatic cancer and neurological symptoms who attends the emergency room.

KEY WORDS: Non-bacterial thrombotic endocarditis. Pancreatic cancer. Systemic

embolism

INTRODUCCIÓN

La endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) es una causa poco frecuente de embolismo sistémico. Se caracteriza por depósitos de fibrina en las válvulas cardiacas normales o degeneradas por la edad, con ausencia de gérmenes en dichos depósitos o vegetaciones.

Afecta principalmente a pacientes con estado inflamatorio crónico, como son las enfermedades oncológicas avanzadas y enfermedades reumatológicas donde el factor de necrosis tumoral y la interleuquina-1 presentes, pueden causar daño en el endotelio de la válvula y la formación de trombos. La incidencia de embolia sistémica es mucho más alta que en la que ocurre en la endocarditis infecciosa, siendo esta entidad el principal diagnóstico diferencial. La ETNB suele ser diagnosticada más frecuentemente en autopsias que durante la enfermedad.

El manejo consiste en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria o malignidad subyacente asociado con la anticoagulación. El pronóstico de ETNB no se ha evaluado formalmente. Sin embargo, la evidencia basada en reportes de casos y los datos surgidos de estudios retrospectivos sugieren que el pronóstico es sombrío a pesar de la anticoagulación debido a la fuerte asociación entre ETNB y la malignidad avanzada.

CASO CLÍNICO

Mujer de 55 años con diagnóstico reciente de cáncer de páncreas con infiltración vascular locorregional y metástasis hepáticas. Su enfermedad oncológica había sido diagnosticada un mes previo a la consulta por epigastralgia y pérdida de peso. Se descartó la posibilidad de tratamiento quirúrgico y se prescribió tratamiento quimioterápico. Previo al inicio del mismo consultó a la central de emergencias por disartria y paresia facial derecha de 48 hs de evolución. Se realizó tomografía de cerebro que mostró lesiones hipodensas de contornos mal definidos a nivel de la unión cortico-subcortical de la convexidad frontoparietal bilateral.

Con sospecha de metástasis cerebrales fue internada en la unidad de cuidados intermedios. A las 24 horas de su admisión presentó progresión del déficit neurológico agregando paresia facio braquio crural y deterioro del sensorio.

Se realizó una resonancia magnética (RM) que mostró imágenes nuevas compatibles con lesiones isquémicas agudas en múltiples territorios vasculares de circulación anterior y posterior supra e infratentoriales (imagen). Con diagnóstico presuntivo de endocarditis infecciosa se realizó ecocardiograma transesofágico donde se observó una masa vegetante móvil de 0.9 cm en válvula aórtica. Transcurridas 72 hs con 4 hemocultivos negativos se decidió suspender el tratamiento antibiótico.

Los exámenes de laboratorio mostraron parámetros compatibles con coagulopatía por consumo con descenso del fibrinógeno, productos de la degradación del fibrinógeno aumentados, plaquetopenia progresiva y disminución de los factores V y VIII de la

coagulación. En frotis de sangre periférica se hallaron escasos esquistocitos. El laboratorio se amplió con estudios bioquímicos para trombofilias congénitas y adquiridas que resultaron negativos.

Finalmente se interpretó como endocarditis marántica y coagulación intravascular diseminada secundario a la avanzada patología neoplásica. La paciente evolucionó con progresivo deterioro neurológico y depresión de la conciencia falleciendo luego de 15 días de su admisión hospitalaria.

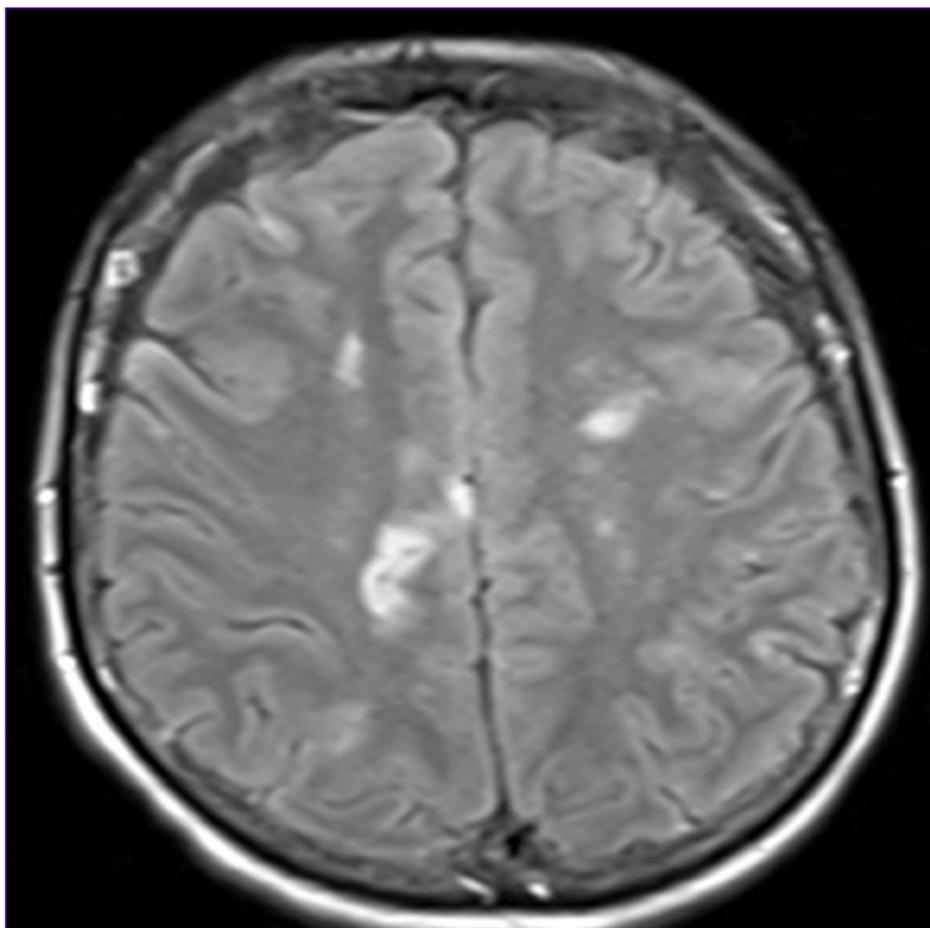


Figura 1. lesiones encefálicas de origen embólico

DISCUSIÓN

La ETNB, antiguamente llamada endocarditis marántica, endocarditis verrucosa o endocarditis de Libman-Sacks, es una entidad poco frecuente, su incidencia exacta es desconocida, varía entre el 0,3 y el 9,3% en series necrópsicas.

Afecta generalmente a pacientes entre la cuarta y la octava década de la vida, aunque puede afectar a personas de cualquier edad¹. La incidencia de embolia sistémica es mucho mayor que en la endocarditis infecciosa variando entre el 14% y el 91%². Suele afectar a pacientes con estado de inflamación crónica, como la enfermedad oncológica avanzada (80% de los casos), seguido por el lupus eritematoso sistémico y menos comúnmente en desórdenes como la sepsis o grandes quemados. Es una entidad separada de la endocarditis con cultivos negativos que se debe a causas infecciosas de difícil pesquisa microbiológica¹.

Una serie de autopsias mostró que, comparado con la población general, los pacientes con enfermedad maligna subyacente tienen una mayor tasa de ETNB (1,25 vs 0,2 %). Entre todos los tumores malignos, las tasas más altas se dan con los adenocarcinomas especialmente con los secretoras de mucina, siendo el cáncer de páncreas el más frecuentemente asociado (10%)^{1,2}.

Su fisiopatología exacta se desconoce pero se cree que la lesión endotelial causada por citoquinas, IL-1 y TNF), sumado a un estado de hipercoagulabilidad serían claves para el desarrollo de la ETNB. Esta lesión endotelial producirá la formación de trombos estériles en las válvulas cardíacas³. Las vegetaciones trombóticas suelen desprenderse fácilmente, por la escasa reacción inflamatoria en el sitio de unión y tienen una mayor tendencia a embolizar y causar infartos cerebrales extensos con una morbilidad asociada del 50 a 76%⁴. Los pacientes con coagulación intravascular diseminada tienen una incidencia del 21% de ETNB¹⁻³.

Los pacientes con ETNB suelen estar asintomáticos hasta que se produce algún fenómeno embólico siendo inusual la disfunción valvular sintomática. Los sitios más frecuentes de embolia arterial son cerebro, corazón, bazo, el riñón y las extremidades. Puede presentarse con un accidente cerebrovascular embólico aún en pacientes con enfermedad oncológica no diagnosticada^{1,4}

Las vegetaciones en la superficie de coaptación sin destrucción del tejido valvular y la afectación de la válvula en el sentido bilateral o solamente del lado derecho del corazón son altamente sugestivas de ETNB, como así también la ausencia de fiebre, los hemocultivos negativos y la falta de mejoría clínica a pesar del tratamiento antibiótico adecuado. La RM cerebral de los pacientes con ETNB puede mostrar múltiples infartos isquémicos, distribuidos anárquicamente, mientras que lesiones únicas o infartos focales ocurren más frecuentemente en la endocarditis infecciosa⁵⁻⁷.

El tratamiento de ETNB consiste en la anticoagulación y el tratamiento de la enfermedad subyacente. La cirugía valvular se realiza con poca frecuencia, pero puede ser útil en aquellos pacientes sin enfermedad maligna avanzada¹.

El pronóstico de ETNB no se ha evaluado extensamente. Sin embargo, datos provenientes de estudios retrospectivos sugieren una mala evolución clínica con elevada mortalidad a pesar del tratamiento^{1,3}.

El paciente presentado se ha comportado como un caso típico de lo descrito para esta enfermedad con un reciente diagnóstico de una adenocarcinoma mucosecretor de páncreas, avanzado, que sufre las complicaciones más severas de la ETNB con múltiples embolias cerebrales, y con imposibilidad terapéuticas debido a su desorden hemostático signado por la coagulación intravascular diseminada.

CONCLUSIÓN:

Un alto índice de sospecha clínica es fundamental para el diagnóstico de ETNB. Debe pensarse en todo paciente con antecedentes de una neoplasia u otra entidad asociada a ETNB que se presente con síntomas neurológicos a la consulta.

REFERENCIAS

- 1.- el-Shami K, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Oncologist*. 2007;12(5):518-23
- 2.- González Quintela A, Candela MJ, Vidal C, Román J, Aramburo P. Non-bacterial thrombotic endocarditis in cancer patients. *Acta Cardiol*. 1991;46(1):1-9
- 3.- Eiken PW, Edwards WD, Tazelaar HD, McBane RD, Zehr KJ. Surgical pathology of nonbacterial thrombotic endocarditis in 30 patients, 1985-2000. 2001;76(12):1204-12
- 4.- Roldan CA, Shively BK, Crawford MH An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1996. 7;335(19):1424-30
- 5.- de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, Bollen EL, Bax JJ. Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke*. 2006;37(10):2531-4
- 6.- Borowski A, Ghodsizad A, Cohnen M, Gams E. Recurrent embolism in the course of marantic endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(6):2145-7
- 7.- Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56(1):1-37

<http://www.uptodate.com/contents/nonbacterial-thrombotic-endocarditis/abstract/6>

CORRESPONDENCIA:

Dr. Marcelo M. Serra
Servicio de Clínica Médica
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires. Argentina
Email: [marcelo.serra @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:marcelo.serra@hospitalitaliano.org.ar)



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



RIÑÓN Y EMBARAZO. II.- GLOMERULOPATÍAS Y EMBARAZO

Dra. Amelia Bernasconi

**Jefa del Departamento de Medicina del Hospital Juan A. Fernández
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina**

[amheguilen @ gmail.com](mailto:amheguilen@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;3:27-32

[Comentario del revisor los G. Musso, MD. PhD.](#) Profesor Asociado de Fisiología Humana. Instituto Universitario del HIBA, Argentina. Buenos Aires , Argentina

[Comentario del revisor Vilas Manuel, MD.](#) Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), Argentina

RESUMEN

Las glomerulopatías detectadas durante el embarazo puede ser tanto de tipo proliferativas (hematuria, hipertensión y caída del filtrado glomerular) como no proliferativas (síndrome nefrótico), como ser previas a la gestación u originadas durante la misma o durante el período de post-parto.

Por este hecho, se justifica la importancia de evaluar los parámetros renales tanto al inicio del embarazo, como a lo largo el mismo y del puerperio.

PALABRAS CLAVE: Fisiología renal. Glomerulopatías. Embarazo

SUMMARY:

Glomerulopathies detected during pregnancy may be either proliferative (hematuria, hypertension and glomerular filtration loss) or non-proliferative (nephrotic syndrome), such as being pre-gestation or originating during the pregnancy or post-partum period.

For this reason, the importance of evaluating the renal parameters is justified both at the beginning of pregnancy, and throughout the same and the puerperium.

KEY WORDS: Renal physiology. Glomerulopathies. Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

Las glomerulopatías que afectan a las de mujeres no gestantes, pueden agravarse durante el embarazo, siendo su habitual forma clínica de presentación la hematuria renal, retención hidrosalina, hipertensión, proteinuria en rango nefrótico y caída de filtrado glomerular. Desde ya, la hipertensión arterial sistémica afecta adversamente la evolución de la nefropatía aun durante el embarazo, siendo la hipertensión glomerular un factor inductor de esclerosis glomerular. Asimismo, el aumento en la excreción renal de proteínas es un indicador de daño renal en las mujeres portadoras de glomerulopatías y la cuantía de esta pérdida está inversamente relacionada con el peso del feto al nacer¹.

Glomerulopatías proliferativas e hipertensión arterial

Con respecto al lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune, crónica, de afectación multi orgánica, que afecta a las mujeres en edad fértil. Si la enfermedad renal es preexistente, estas alteraciones se hacen evidentes durante el primer trimestre del embarazo, aunque debe tenerse en cuenta que el lupus eritematoso sistémico puede activarse en cualquier momento del embarazo o bien mantenerse silente durante el transcurso del mismo.

La evaluación de la complementemia, presencia de anticuerpos antinucleares, anticardiolipinas, anticoagulante lúpico, y homocisteinemia son útiles para establecer diagnóstico diferencial, especialmente en el lupus².

Cuando la hipertensión arterial acompañante es severa (tensión arterial mayor de 175/110 mm Hg) durante el transcurso del embarazo, esta contribuye al deterioro de la función renal, y aumenta la tasa de abortos espontáneos y partos prematuro en un 60%³.

La aparición de preeclampsia sobreimpuesta ocurre entre el 20 y el 40 % de las mujeres que presentan alguna forma de enfermedad renal subyacente, incluyendo las pacientes con glomerulonefritis, aumentando al 60% en las pacientes lúpicas con enfermedad renal.

Cuando la preeclampsia se sobreimpone a una glomerulopatía preexistente, ocurre con igual frecuencia en nulíparas y en multíparas, la enfermedad suele manifestarse antes de las 20 semanas de gestación y puede complicarse con la aparición de injuria renal aguda sobreagregada a la insuficiencia renal previa⁴⁻⁶.

El tratamiento de la glomerulonefritis crónica durante el embarazo es de sostén, incluyendo el empleo de diuréticos, antihipertensivos (metil dopa, bloqueantes, y bloqueantes de los canales de calcio, fármacos de uso seguro en esta población de pacientes⁷⁻⁸. Se cree que las mujeres portadoras de enfermedad de Berger (IGA)

tendrían un mayor riesgo de deteriorar a posteriori del embarazo su función renal, hubieran o no presentado injuria renal aguda⁹.

Glomerulopatías no-proliferativas y el uso de diuréticos

El síndrome nefrótico es habitual en la preeclampsia e igualmente es frecuente en las pacientes embarazadas portadoras de glomerulopatías primarias o secundarias. La retención de fluidos suele empeorar hacia el final del embarazo y a su vez agrava la hipertensión arterial.

En pacientes con sospecha de enfermedad glomerular detectada durante el embarazo, la biopsia renal generalmente se reserva para estados iniciales de la gestación o bien para postparto inmediato. Dependiendo de la enfermedad de base pueden emplearse corticoesteroides, o agentes citotóxicos durante la gestación (azatioprina).

No hay experiencia con el uso de drogas biológicas en la embarazada. El mofetil micofenolato está contraindicado. Se cree que las mujeres portadoras de glomerulonefritis membranoproliferativa, esclerosis focal y segmentaria, y nefropatía por reflujo, tendrían un mayor riesgo de deteriorar a posteriori del embarazo su función renal, hubieran o no presentado injuria renal aguda⁹.

Con respecto al uso de fármacos diuréticos durante la gestación, estos solo se prescriben en embarazadas francamente nefróticas y oligúricas, dado que la depleción de volumen inducida por estos agentes puede comprometer la perfusión uteroplacentaria, afectando la sobrevida fetal; y a su vez puede incrementar el colapso circulatorio materno agravando el deterioro renal, además de precipitar la aparición de fenómenos tromboembólicos.

Estudios demostraron la disminución del clearance metabólico de sulfato de dehidroepiandrosterona en pacientes tratadas con furosemida o tiazidas, lo cual implica una disminución en la competencia metabólica de la placenta.

La hidroclorotiazida, tiene débil acción en el túbulo proximal por su efecto inhibitorio de la anhidrasa carbónica; disminuye la reabsorción tubular de sodio y bicarbonato. Su acción principal es ejercida en el túbulo contorneado distal donde específicamente inhibe la reabsorción de cloruro de sodio al inhibir al cotransportador electroneutro de sodio y cloro en la membrana luminal. En general su uso ha quedado limitado a aquellas pacientes con hipertensión previa al embarazo que recibían hidroclorotiazida para el control de la enfermedad, o a aquellas pacientes en que la hipertensión sea sal sensible.

La hidroclorotiazida, y los diuréticos en general, están contraindicados en las pacientes preeclámicas dado que las alteraciones en el volumen intravascular y en la perfusión uteroplacentaria que presentan, generalmente empeoran con su uso³⁻¹⁰. Sin embargo, se ha reportado (1960) el nacimiento de niños prematuros de las pacientes tratadas con tiazidas. Algunos autores demostraron que las tiazidas disminuían la perfusión placentaria, y se ha sugerido que los niños prematuros de madres que reciben hidroclorotiazidas tendrían mayor riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia que con furosemida.

Entre los efectos adversos maternos se hallan la hipokalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hiperuricemia e hipovolemia, mientras que entre sus efectos adversos neonatales se hallan: hipoglucemia: trombocitopenia, desequilibrios hidroelectrolíticos, ictericia y bebés pequeños para la edad gestacional.

Por otro lado, en relación con los diuréticos de asa, (furosemida) durante el embarazo, está limitado a las embarazadas hipertensas que presentan edema pulmonar, enfermedad cardíaca, retención masiva de fluidos o bien injuria renal y juegan un importante papel en el manejo de la hipertensión postparto.

Algunos autores advierten que los diuréticos pueden complicar el curso de una anestesia. Este hecho es de tener en cuenta, especialmente, cuando la vía del parto no esté del todo decidida de antemano. La dosis oral usual de hidroclorotiazida es de 25 mg/día hasta un máximo de 150 mg/día; la dosis habitualmente usada de furosemida es de 40 mg hasta un máximo de 120 mg/día. La meta del tratamiento de la paciente que presenta un síndrome nefrótico severo es el de mantener el nivel de edema en un nivel tolerable bajando 2 a 3 kg, sin buscar eliminar todo el edema. Puede ser necesario administrar albumina en aquellas pacientes hipooncóticas¹⁰⁻¹¹.

Necrosis Cortical Aguda y Microangiopatía Trombótica Aguda

La mayor parte de los casos de necrosis cortical aguda que han sido reportados han ocurrido durante el embarazo presentándose como la complicación más severa del abruptio placentae, un cuadro grave, generalmente irreversible, salvo en los casos en que las lesiones glomerulares se producen en parches dejando áreas de nefronas sobrevivientes. En este caso y según sea el área y el grado de severidad de la lesión puede haber cierta recuperación de la función renal pero con persistencia de zonas de cicatrización de la corteza renal luego de la fibrosis del área necrosada. Suele acompañarse de coagulación intravascular diseminada, y estos trastornos constituyen de por sí, una amenaza para la vida de la paciente¹².

La presencia, durante el embarazo o en el postparto inmediato, de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, aumento de los PDF y lesiones renales que remedian a las observadas en la necrosis cortical aguda, asociada con la aparición de anticoagulante lúpico circulante fue descrita originariamente por Kincaid Smith. La mortalidad materna asociado a este cuadro suele ser alta.

La administración de heparina y antiagregantes plaquetarios se asoció a un grado variable de recuperación de la función renal. Algunos autores recomiendan el empleo de plasmaféresis a fin de remover autoanticuerpos que parecieran responsables de la entidad. La presencia de dichos autoanticuerpos se asocia fuertemente con episodios de trombosis y trombocitopenia, así como también de trastornos neurológicos.

La asociación de síndrome antifosfolípido e insuficiencia renal aguda es común (angioesclerosis acelerada o insuficiencia renal aguda postparto). La lesión renal consiste en la presencia de trombos en las arteriolas aferentes y capilares glomerulares. Las arteriolas interlobulares pueden también presentar trombos de plaquetas y fibrina que rápidamente son reemplazados por proliferación celular.

Las lesiones más características se describen con microscopía electrónica. Los

glomérulos presentan depósitos subepiteliales típicos y reduplicación de la membrana basal (doble contorno) que aparece rápidamente y persiste por un año luego del episodio agudo. La mayor parte de las pacientes que recuperan la función renal, tienen posteriormente un pronóstico tórpido, deteriorando progresivamente el filtrado glomerular¹³⁻¹⁴.

CONCLUSIÓN:

Las glomerulopatías detectadas durante el embarazo puede ser tanto de tipo proliferativas como no proliferativas, como ser previas a la gestación u originadas durante la misma, lo cual justifica la importancia de la evaluación de los parámetros renales tanto al inicio del embarazo, como a lo largo el mismo y del puerperio.

REFERENCIAS

- 1.- Heguilén,R, Liste,A, Bellusci AD, Lapidus A, Bernasconi, A. Renal response to an acute protein challenge in pregnant women with borderline hypertension. *Nephrology*.2007;12:254-260
- 2.- Kincaid Smith P, Fairley K F, Kloss M. Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy related renal failure. *Q J Med*. 1988; 258: 795-815
- 3.- Lindheimer M, Roberts J, Cunningham G, Chesley L. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy. Amsterdam. Elsevier. 2009
- 4.- Voto LS, Bernasconi AR, Manual de Obstetrícia Asistencial. Buenos Aires. Asociación. de Médicos Municipales de la Ciudad de Buenos Aires. 2012
- 5.- Kanasaki K, Kalluri R, New insights into preeclampsia. *Kidney Intern*.2009; 76: 831-837
- 6.- Karumanchi SA, Lindheimer MD.Preeclampsia and the kidney: footprints in the urine. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(4):287-8
- 7.- Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Moroni G, Giannattasio M, Gregorini G, Giacchino F, Attini R, Loi V, Limardo M, Gammara L, Todros T, Piccoli GB. Best practices on pregnancy on dialysis: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy, *J Nephrol*.2015; 28:279-288
- 8.- Folb, PI, Dukes, MN. Drug Safety in Pregnancy. San Francisco. Elsevier.1990
- 9.- Voto LS. Hipertension en el embarazo. Rosario. Corpus. 2008
- 10.- Chari RS, Friedman, SA; Sibai, BM. Antihypertensive therapy during pregnancy. *Fed. Mat. Med. Rep*.1995; 7: 61-75.
- 11.- Habli M, Sibai B, Sibahi B, Wilcox B. Therapy in Nephrology and hypertension. In Brenner B, Barry M, Rector M, Floyd C (Eds). Brenner &

Rector's the kidney. Philadelphia. Saunders. 2008

12.- Romao J.E, JR; Luders,S; Kahhale, I.J.F, Pregnancy in women on chronic dialysis, Nephron. 1998;78: 416-422

13.- Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Moroni G, Giannattasio M, Gregorini G, Giacchino F, Attini R, Loi V, Limardo M, Gammara L, Todros T, Piccoli GB. Best practices on pregnancy on dialysis: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy, J Nephrol.2015; 28:279-288

14.- Holley JL, Reddy SS. Pregnancy in dialysis patients: a review of outcomes, complications, and management. Semin Dial.2003;16(5):384-8

CORRESPONDENCIA:

Dra. Amelia Bernasconi
Jefa del Departamento de Medicina
Hospital Juan A. Fernández
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Mail: [amheguilen @ gmail.com](mailto:amheguilen@gmail.com)

Comentario del revisor Carlos G. Musso, MD. PhD. Profesor Asociado de Fisiología Humana. Instituto Universitario del HIBA, Argentina. Buenos Aires , Argentina

Cabe destacar que existen razones para indicar como para contraindicar la realización de una biopsia renal durante el embarazo, de modo que deberá evaluarse en cada caso en particular la relación riesgo-beneficio entre estos factores, de los cuales a continuación, se mencionan los principales

Entre los que implican un riesgo de realizar biopsia renal, se halla la hipervascularización renal (riesgo de sangrado); mientras que entre aquellos que son causa de su indicación, se hallan principalmente: la presencia de insuficiencia renal aguda de causa desconocida, lupus de reciente instalación, síndrome nefrítico y/o síndrome nefrítico severo.

Comentario del revisor Vilas Manuel, MD. Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), Argentina

La relación del lupus con el embarazo es de influencia mutua, pues por un lado el lupus en remisión incrementa su riesgo de reactivación durante el embarazo, e incluso durante las primeras 6 semanas del post-parto. Por otro lado, la activación del lupus durante la gestación, conlleva el riesgo de que anticuerpos (IgG) producidos por la enfermedad, éstos crucen la placenta e induzcan en el recién nacido complicaciones, tales como plaquetopenia, rash y/o bloqueo cardíaco.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



PEQUEÑAS VESÍCULAS, GRANDES VEHÍCULOS: LOS EXOSOMAS

Patricia Saiz-Lopez¹, Raquel Alcaraz², Enrique García-Toro¹

¹Servicio de Anatomía Patológica. ²Unidad de Investigación.
Hospital Universitario de Burgos.
Burgos. España

[saizpa @ hubu.es](mailto:saizpa@hubu.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;3:33-40

[English Version](#)

[Comentario del revisor Dr. David Ontoso Picon, MD. PhD.](#) Biología Molecular.
Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York. USA.

[Comentario del revisor Prof. Carlos I. Lorda Diez, PhD.](#) Departamento de Anatomía y
Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria - IDIVAL. España.

RESUMEN

Los exosomas son pequeñas vesículas de membrana liberadas por diferentes tipos celulares. Desde su descubrimiento, han pasado de considerarse meros vehículos de liberación de desechos celulares, a convertirse en uno de los campos más prometedores en el área de investigación biomédica, y más concretamente oncológica, ya que los diferentes tumores malignos liberan exosomas a los distintos fluidos biológicos, estando involucrados en numerosas funciones del proceso neoplásico.

Actualmente, se puede recurrir al estudio de estas vesículas mediante técnicas mínimamente invasivas para los pacientes, que nos aproximan a la obtención de un diagnóstico y pronóstico más acotado, así como al descubrimiento de nuevas terapias antitumorales.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. Biomarcador. Biopsia líquida

SUMMARY: SMALL VESICLES, BIG VEHICLES: EXOSOMES

Exosomes are small membranous vesicles released by different cell types. Since their discovery, they have evolved from being considered simple vehicles for the liberation of cellular wastes, to become one of the most promising fields in the area of biomedical research, and more specifically in oncology, since the different malignant tumors release exosomes to all biological fluids, being involved in various functions of the neoplastic process.

At present, it is possible to study these vesicles by minimally invasive techniques in patients, which approach us to obtain a more detailed diagnosis and prognosis, as well as to the discovery of new antitumoral therapies.

KEY WORDS: Cancer. Biomarker. Liquid biopsy

INTRODUCCIÓN

Los exosomas son pequeñas vesículas de membrana de entre 30-150 nm de diámetro, liberadas mediante exocitosis por distintos tipos celulares, incluyendo las células tumorales, y presentes en numerosos fluidos biológicos¹.

Fueron descritas por primera vez en 1983², y su función biológica ha sido aceptada durante años como una forma de liberación de residuos celulares³, hasta que una década más tarde se ha confirmado su labor mediadora en la comunicación célula-célula⁴.

De forma remarcable, se ha visto que las células tumorales liberan un mayor número de exosomas que las sanas⁵. Por ejemplo, en un trabajo publicado el pasado año por Matsumoto y cols.⁶ se describe la cuantificación de exosomas en plasma como un marcador pronóstico del carcinoma escamoso de esófago, al determinar que los pacientes de este tipo de cáncer presentaban unos niveles de exosomas superiores a los de pacientes con afectaciones no malignas.

El objeto de esta revisión es mostrar el potencial clínico de los exosomas en el diagnóstico del cáncer.

Origen, estructura y composición de los exosomas

En una célula eucariota, vesículas endocíticas de la membrana plasmática se fusionan para formar endosomas tempranos que maduran a endosomas tardíos^{5,7}.

Más adelante, los endosomas tardíos pasan a denominarse cuerpos multivesiculares (MVB del inglés 'multivesicular bodies') ya que contienen muchas vesículas que reciben el nombre de vesículas endosómicas intraluminales ('intraluminal endosomal

vesicles' ILV).

Cuando los MVB se fusionan con la membrana plasmática, liberan sus ILV al espacio extracelular en un proceso de exocitosis⁸; es entonces cuando estas vesículas son denominadas exosomas⁹.

Se ha sugerido que los heparan sulfato proteoglicanos y la sinteína podrían controlar la formación de los exosomas¹⁰⁻¹¹, mientras que su secreción podría regularse por la vía de las Rab GTPasas¹²⁻¹³, además de intervenir factores como el pH del microentorno celular, de forma que con menor pH, se ha visto un incremento tanto en la liberación de exosomas como en su captación en células receptoras¹⁴.

Los exosomas tienen una estructura compuesta por una bicapa fosfolipídica, que, en comparación con la membrana celular, es rica en colesterol y esfingomielina¹⁵. En un principio se pensó que los exosomas eran homogéneos, mientras que hoy se sabe que su composición varía según el origen y estado celular¹⁶. Por ejemplo, exosomas de un tipo específico de tumor expresarán los marcadores específicos del mismo, como en el caso de la melanina A en los melanomas¹⁷.

Por tanto, pueden presentar en su superficie numerosas proteínas, destacando el CD63, CD81, CD82, CD53 y CD37, empleadas como marcadores de exosomas¹⁸, así como EGF o TGF- α , relevantes al ser ligandos de EGFR¹⁹.

Por otra parte, su núcleo es acuoso, de forma que pueden compartimentalizar y proteger de ser degradadas a numerosas moléculas, incluyendo proteínas, lípidos, RNA mensajeros y microRNAs²⁰⁻²¹. Dentro de las proteínas destacan las anexinas, GTPasas, proteínas de choque térmico y proteínas de síntesis de los MVB (Alix y TSG101) entre otras.

Otra propiedad de su estructura es que les permite distribuirse fácilmente por el organismo, pudiendo incluso atravesar la barrera hematoencefálica. Por tanto, los exosomas son capaces de transportar diversos componentes biológicos a células receptoras muy distantes que son capaces de absorberlos, de forma que actúan en la comunicación intercelular en un amplio rango de circunstancias, tanto patológicas como fisiológicas. Aprovechando estas características de los exosomas, éstos pueden emplearse como vehículos de fármacos antitumorales; por ejemplo, se ha descubierto que el paclitaxel es 50 veces más potente encapsulado en exosomas en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón²².

De esta forma, los exosomas pueden encontrarse en diversos fluidos biológicos incluyendo el suero, plasma, orina, líquido amniótico o leche materna, introduciéndose así el término biopsia líquida a la hora de estudiar los exosomas, con los beneficios de su obtención mediante métodos mínimamente invasivos para el paciente. Su aislamiento del fluido y los métodos de análisis de los exosomas son fundamentales para conocerlos en profundidad, destacando en las investigaciones actuales los sistemas de centrifugación y análisis de miRNAs, aunque hay novedosas técnicas de aislamiento en desarrollo²³⁻²⁴.

Función de los exosomas en el desarrollo del cáncer

Frente a los estudios iniciales sobre la liberación de exosomas como un mecanismo para eliminar las moléculas de desecho de las células²⁵, otros estudios propusieron una comunicación funcional entre exosomas y células, destacando en la actualidad su papel en carcinogénesis.

Una vez que las células receptoras reciben los exosomas, proceso que a día de hoy se considera que no es al azar, sino dependiente de proteínas de membrana²⁶, las moléculas transportadas son capaces de modificar las cascadas de señalización celular, pudiendo desencadenar la iniciación del proceso tumoral o metástasis, así como pudiendo hacerlas resistentes a tratamientos antitumorales²⁷.

Melo y cols.²⁸ describieron que los exosomas derivados de tumores pueden promover la formación de tumores mediante la regulación de la síntesis de miRNA mediante los miRNAs transferidos por los exosomas, afectando a la iniciación y la progresión del tumor.

Además, las células tumorales pueden promover la angiogénesis, favoreciendo el crecimiento tumoral. Cui y cols.²⁹ encontraron que los exosomas derivados de células de cáncer de pulmón pueden transportar selectivamente miRNA-210 a células endoteliales y promover la formación de vasos sanguíneos tumorales.

Otro descubrimiento relevante es que el análisis en el contenido de RNA largo no codificante (lncRNA) en exosomas de muestras de pacientes de cáncer de próstata, gástrico y en carcinomas escamosos de laringe ha servido para diferenciar células cancerosas de células normales³⁰, lo que abre paso a nuevos métodos de detección del cáncer.

De forma similar, mayores niveles de exosomas CD63+ en sangre se detectaron en pacientes con melanoma, comparados con voluntarios sanos³¹.

Hay que destacar que también la afinidad por metastatizar hacia un órgano determinado se ha visto relacionada con marcadores específicos de los exosomas. Patrones de expresión de integrinas $\alpha 6\beta 4$ y $\alpha 6\beta 1$ en células cancerígenas se han relacionado con metástasis pulmonar, mientras que otras integrinas estaban relacionadas con metástasis en hígado³². Por tanto, este descubrimiento podría emplearse para predecir la evolución de un tumor y generar nuevas dianas terapéuticas contra el proceso metastásico.

Por todo ello, no sólo la cuantificación sino también la caracterización molecular de los exosomas es relevante para conocer su funcionamiento y utilidad clínica. Por ejemplo, se ha sugerido que gliptican-1 podría ser utilizado para detectar el cáncer pancreático en estadio temprano²⁸ y que los miR-21 y miR-93 podrían ser utilizados para detectar la fase temprana de carcinoma hepatocelular³³⁻³⁴

CONCLUSIÓN:

El potencial de los exosomas derivados de tumores para monitorizar la evolución de

neoplasias malignas, así como para la detección temprana de las mismas, convierte a los exosomas en objeto de prometedoras investigaciones, no sólo mediante el estudio de la carga de exosomas en los diferentes fluidos biológicos, sino mediante la caracterización de su contenido en biomarcadores, como lo son los miRNAs.

Por otra parte, el uso clínico de microvesículas de origen biológico como vehículos para fármacos o terapia génica dirigida tomado como referencia a los exosomas es una herramienta en desarrollo de elevado potencial.

REFERENCIAS

- 1.- Keller S, Ridinger J, Rupp AK, Janssen JW, Altevogt P. Body fluid derived exosomes as a novel template for clinical diagnostics. *J Transl Med.* 2011;9:86.
- 2.- Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. *Cell.* 1983;33(3):967-978.
- 3.- Johnstone RM. The Jeanne Manery-Fisher Memorial Lecture 1991. Maturation of reticulocytes: formation of exosomes as a mechanism for shedding membrane proteins. *Biochem Cell Biol.* 1992;70(3-4):179-90.
- 4.- Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, Liejendekker R, Harding CV, Melief CJ, Geuze HJ. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med.* 1996;183(3):1161-1172.
- 5.- Jenjaroenpun P, Kremenska Y, Nair VM, Kremenskoy M, Joseph B, Kurochkin IV. Characterization of RNA in exosomes secreted by human breast cancer cell lines using next-generation sequencing. *PeerJ.* 2013;1:e201.
- 6.- Matsumoto Y, Kano M, Akutsu Y, Hanari N, Hoshino I, Murakami K, et al. Quantification of plasma exosome is a potential prognostic marker for esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2016;36(5):2535-2543.
- 7.- Raposo G1, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2013;200(4):373-383.
- 8.- Booth AM, Fang Y, Fallon JK, Yang JM, Hildreth JE, Gould SJ. Exosomes and HIV Gag bud from endosome-like domains of the T cell plasma membrane. *J Cell Biol.* 2006;172(6):923-935.
- 9.- Lee Y, El Andaloussi S, Wood MJ. Exosomes and microvesicles: extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy. *Hum Mol Genet.* 2012;21(R1):R125-134.
- 10.- Baietti MF, Zhang Z, Mortier E, Melchior A, Degeest G, Geeraerts A, Ivarsson Y, Depoortere F, Coomans C, Vermeiren E, Zimmermann P, David G. Syndecan-syntenin-ALIX regulates the biogenesis of exosomes. *Nat Cell Biol.* 2012;14(7):677-685.

- 11.- Roucourt B, Meeussen S, Bao J, Zimmermann P, David G. Heparanase activates the syndecan-syntenin-ALIX exosome pathway. *Cell Res.* 2015;25(4):412-28.
- 12.- Ostrowski M, Carmo NB, Krumeich S, Fanget I, Raposo G, Savina A, et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nat Cell Biol.* 2010;12(1):19-30; sup pp 1-13.
- 13.- Stenmark H. Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10(8):513-525
- 14.- Parolini I, Federici C, Raggi C, Lugini L, Palleschi S, De Milito A, Coscia C, Iessi E, Logozzi M, Molinari A, Colone M, Tatti M, Sargiacomo M, Fais S. Microenvironmental pH is a key factor for exosome traffic in tumor cells. *J Biol Chem.* 2009;284(49):34211-34222.
- 15.- Brouwers JF, Aalberts M, Jansen JW, van Niel G, Wauben MH, Stout TA, Helms JB, Stoorvogel W. Distinct lipid compositions of two types of human prostasomes. *Proteomics.* 2013;13(10-11):1660-1666
- 16.- Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer. *J Clin Invest.* 2016;126(4):1208-15.
- 17.- Zhang HG, Grizzle WE. Exosomes: a novel pathway of local and distant intercellular communication that facilitates the growth and metastasis of neoplastic lesions. *Am J Pathol.* 2014;184(1):28-41.
- 18.- Hemler ME. Tetraspanin proteins mediate cellular penetration, invasion, and fusion events and define a novel type of membrane microdomain. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2003;19:397-422.
- 19.- Subramanian A, Gupta V, Sarkar S, Maity G, Banerjee S, Ghosh A, Harris L, Christenson LK, Hung W, Bansal A, Banerjee SK. Exosomes in carcinogenesis: molecular palkis carry signals for the regulation of cancer progression and metastasis. *J Cell Commun Signal.* 2016;10(3):241-249.
- 20.- Ratajczak J1, Wysoczynski M, Hayek F, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak MZ. Membrane-derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication. *Leukemia.* 2006;20(9):1487-1495.
- 21.- Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol.* 2007;9(6):654-659.
- 22.- Kim MS, Haney MJ, Zhao Y, Mahajan V, Deygen I, Klyachko NL, Inskoe E, Piroyan A, Sokolsky M, Okolie O, Hingtgen SD, Kabanov AV, Batrakova EV. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells. *Nanomedicine.* 2016;12(3):655-664.
- 23.- Im H, Shao H, Weissleder R, Castro CM, Lee H. Nano-plasmonic exosome diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015;15(6):725-733

- 24.- Wu Z, Zeng Q, Cao K, Sun Y. Exosomes: small vesicles with big roles in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(37):60687-60697.
- 25.- Harding CV, Heuser JE, Stahl PD. Exosomes: looking back three decades and into the future. *J Cell Biol*. 2013;200(4):367-371.
- 26.- Wang J, Sun X, Zhao J, Yang Y, Cai X, Xu J, Cao P. Exosomes: A Novel Strategy for Treatment and Prevention of Diseases. *Front Pharmacol*. 2017;8:300
- 27.- Peng P, Yan Y, Keng S. Exosomes in the ascites of ovarian cancer patients: origin and effects on anti-tumor immunity. *Oncol Rep*. 2011;25(3):749-762.
- 28.- Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, Fernandez AF, Gammon ST, Kaye J, LeBleu VS, Mittendorf EA, Weitz J, Rahbari N, Reissfelder C, Pilarsky C, Fraga MF, Piwnica-Worms D, Kalluri R. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature*. 2015;523(7559):177-182.
- 29.- Cui H, Seubert B, Stahl E, Dietz H, Reuning U, Moreno-Leon L, Ilie M, Hofman P, Nagase H, Mari B, Krüger A. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 induces a pro-tumourigenic increase of miR-210 in lung adenocarcinoma cells and their exosomes. *Oncogene*. 2015;34(28):3640-3650
- 30.- Silva A, Bullock M, Calin G.. The Clinical Relevance of Long Non-Coding RNAs in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2015;7(4):2169-2182
- 31.- Logozzi M, De Milito A, Lugini L, Borghi M, Calabrò L, Spada M, et al. High levels of exosomes expressing CD63 and caveolin-1 in plasma of melanoma patients. *PLoS One*. 2009;4(4):e5219.
- 32.- Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, Rodrigues G, Hashimoto A, Tesic Mark M, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature*. 2015;527(7578):329-335.
- 33.- Sohn W, Kim J, Kang SH, Yang SR, Cho JY, Cho HC, Shim SG, Paik YH. Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Med*. 2015; 47:e184
- 34.- Wang H, Hou L, Li A, Duan Y, Gao H, Song X.. Expression of serum exosomal microRNA-21 in human hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int*. 2014;2014:864894.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Patricia Saiz-Lopez
Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Universitario de Burgos.
Islas Baleares 3
09006, Burgos. España
Mail: [saizpa @ hubu.es](mailto:saizpa@hubu.es)

Comentario del revisor Dr. David Ontoso Picon, MD. PhD. Biología Molecular. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York. USA.

Los autores elaboran una acertada introducción sobre la complejidad de los exosomas como mensajeros intercelulares, tanto en situaciones fisiológicas, como tumorales. Para a continuación remarcar el tremendo potencial clínico que el empleo de exosomas supone tanto en diagnóstico, como en la elaboración de tratamientos farmacológicos punteros que superan las limitaciones tradicionales.

Comentario del revisor Prof. Carlos I. Lorda Diez, PhD. Departamento de Anatomía y Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria - IDIVAL. España.

La revisión presentada por los autores incide en la importancia del análisis de exosomas en Biomedicina, ya que su contenido puede ofrecer mucha información en condiciones fisiopatológicas.

Actualmente, la comunidad científica presta cada vez una mayor atención a estos elementos, tanto para estudiar sus funciones como para entender las formas en las que se pueden utilizar en diagnósticos y tratamientos.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:


SMALL VESICLES, BIG VEHICLES: EXOSOMES.

Patricia Saiz-Lopez¹, Raquel Alcaraz², Enrique García-Toro¹

¹Servicio de Anatomía Patológica. ²Unidad de Investigación.
Hospital Universitario de Burgos.
Burgos. España

[saizpa @ hubu.es](mailto:saizpa@hubu.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;3:41-48.

[Version en español](#)

[Comment of the reviewer David Ontoso Picon, MD. PhD.](#) Molecular Biology.
Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York. USA.

[Comment of the reviewer Prof. Carlos I. Lorda Diez, PhD.](#) Departamento de
Anatomía y Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria -
IDIVAL. España.

SUMMARY:

Exosomes are small membranous vesicles released by different cell types. Since their discovery, they have evolved from being considered simple vehicles for the liberation of cellular wastes, to become one of the most promising fields in the area of biomedical research, and more specifically in oncology, since the different malignant tumors release exosomes to all biological fluids, being involved in various functions of the neoplastic process.

At present, it is possible to study these vesicles by minimally invasive techniques in patients, which approach us to obtain a more detailed diagnosis and prognosis, as well as to the discovery of new antitumoral therapies.

KEY WORDS: Cancer. Biomarker. Liquid biopsy

RESUMEN: PEQUEÑAS VESÍCULAS, GRANDES VEHÍCULOS: LOS EXOSOMAS

Los exosomas son pequeñas vesículas de membrana liberadas por diferentes tipos celulares. Desde su descubrimiento, han pasado de considerarse meros vehículos de liberación de desechos celulares, a convertirse en uno de los campos más prometedores en el área de investigación biomédica, y más concretamente oncológica, ya que los diferentes tumores malignos liberan exosomas a los distintos fluidos biológicos, estando involucrados en numerosas funciones del proceso neoplásico.

Actualmente, se puede recurrir al estudio de estas vesículas mediante técnicas mínimamente invasivas para los pacientes, que nos aproximan a la obtención de un diagnóstico y pronóstico más acotado, así como al descubrimiento de nuevas terapias antitumorales.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. Biomarcador. Biopsia líquida

INTRODUCTION

Exosomes are small membranous vesicles between 30-150 nm in diameter, released by exocytosis by different cell types, including tumor cells, and present in multiple biological fluids¹. They were first described in 1983², and their biological function has been accepted for years as a form of cell debris release³. A decade later their mediating role has been confirmed in cell-cell communication⁴.

Remarkably, tumor cells have been shown to release a greater number of exosomes than the normal ones⁵. Matsumoto et al.⁶ describe the quantification of plasma exosomes as a prognostic biomarker of esophageal squamous cell carcinoma by determining that patients with this type of cancer had higher levels of exosomes than patients with non-malignant conditions.

The aim of this review is to demonstrate the clinical potential of exosomes in the diagnosis of cancer.

Origin, structure and composition of exosomes

In a eukaryotic cell, endocytic vesicles of the plasma membrane fuse to form early endosomes that mature to late endosomes^{5,7}.

These structures are known as multivesicular bodies (MVBs) because they contain many vesicles called endosomal vesicles (intraluminal endosomal vesicles, (ILV)). When MVBs fuse with the plasma membrane, they release their ILV into the extracellular space in an exocytosis process⁸; It is at this time that these vesicles are

called exosomes⁹.

It has been suggested that heparan sulfate proteoglycans and synthetin control the formation of exosomes¹⁰⁻¹¹, whereas secretion is regulated by the Rab GTPase pathway¹²⁻¹³. In addition, factors such as a decrease in the pH of the cellular microenvironment, favor the release of exosomes and their uptake into recipient cells¹⁴

Exosomes have a simple structure, composed of a phospholipid bilayer, which, in comparison with the cell membrane, is richer in cholesterol and sphingomyelin¹⁵. At first it was thought that the exosomes were homogeneous, however today it is known that their composition varies according to the origin and cellular state¹⁶. For example, exosomes of a specific type of tumor will express specific markers, as in the case of melanin A in melanomas¹⁷.

Numerous proteins could be present on their surface, including CD63, CD81, CD82, CD53 and CD37, which are used as markers of exosomes¹⁸, as well as EGF or TGF- α , which are relevant as EGFR ligands¹⁹. Their nucleus is aqueous, so they can compartmentalize and protect numerous molecules from being degraded, including proteins, lipids, messenger RNAs and microRNAs²⁰⁻²¹. Among the proteins are the annexins, GTPases, heat shock proteins and MVB synthesis proteins (Alix and TSG101). Another important property of their structure is that it allows them to be distributed easily by the organism, and can even cross the blood-brain barrier. Therefore, exosomes are able to transport various biological components to very distant receptor cells that are able to absorb them, so that they take part in intercellular communication in a wide range of circumstances, from pathological to physiological. Taking advantage of these characteristics, they can be used as anti-tumor drug carriers. For example, it has been discovered that paclitaxel is 50 times more potent encapsulated in exosomes in the treatment of patients with lung cancer²². In this way, exosomes can be found in various biological fluids including serum, plasma, urine, amniotic fluid or breast milk. This fact allows introducing the term of liquid biopsy with the benefits of obtaining them from the patient by minimally invasive methods. Their isolation in the fluid and the methods for analyzing exosomes are fundamental to know them in depth, emphasizing in the current investigations the centrifugation systems and analysis of miRNAs, although there are novel lines of isolation in development²³⁻²⁴.

Function of exosomes in the development of cancer

In contrast to the initial studies on the release of exosomes as a mechanism to remove cell depletion molecules²⁵, other studies proposed a functional communication between exosomes and cells. At present, they stand out for their role in carcinogenesis.

Once recipient cells receive the exosomes, the transported molecules are able to modify the cascades of cellular signaling, being able to trigger the initiation of the tumor process or metastasis, as well as being able to make them resistant to anti-tumor treatments²⁷. This process is now considered to be non-random, but is

dependent on membrane proteins²⁶.

Melo et al.²⁸ described that tumor-derived exosomes may promote tumor formation by regulating miRNA synthesis by the miRNAs transferred by the exosomes, affecting tumor initiation and progression.

In addition, tumor cells can promote angiogenesis, favoring tumor growth. Cui et al.²⁹ found that exosomes derived from lung cancer cells can selectively transport miRNA-210 to endothelial cells and promote the formation of new tumor blood vessels.

Another relevant finding is that the analysis of the long non-coding RNA content (lncRNA) in exosomes of samples from patients with prostate, gastric and laryngeal squamous cell carcinomas, has served to differentiate cancer cells from normal cells³⁰, which opens the door to new methods of cancer detection.

Similarly, higher levels of CD63 + blood exosomes were detected in patients with melanoma, compared to healthy volunteers³¹.

It should be noted that the affinity for metastasizing to an organ has also been related to specific markers of the exosomes. Patterns of $\alpha 6\beta 4$ and $\alpha 6\beta 1$ integrin expression in cancer cells have been linked to lung metastases, while other integrins were related to liver metastases³². Therefore, this discovery could be used to predict the evolution of a tumor and generate new therapeutic targets against the metastatic process.

Therefore, it is important to be able to quantify, as well as molecularly characterize the exosomes in order to determine their function and clinical usefulness. For example, it has been suggested that glipican-1 could be used to detect early-stage pancreatic cancer²⁸ while miR-21 and miR-93 could be used to detect the early phase of hepatocellular carcinoma³³⁻³⁴.

CONCLUSION:

The potential of tumor-derived exosomes to monitor the progression of malignant neoplasms, as well as in the early detection of malignancies, makes the exosomes the subject of promising research, not only by studying the load of exosomes in the different biological fluids, but by the characterization of their content in biomarkers, such as miRNAs.

REFERENCES

- 1.- Keller S, Ridinger J, Rupp AK, Janssen JW, Altevogt P. Body fluid derived exosomes as a novel template for clinical diagnostics. *J Transl Med.* 2011;9:86.
- 2.- Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. *Cell.* 1983;33(3):967-978.

- 3.- Johnstone RM. The Jeanne Manery-Fisher Memorial Lecture 1991. Maturation of reticulocytes: formation of exosomes as a mechanism for shedding membrane proteins. *Biochem Cell Biol.* 1992;70(3-4):179-90.
- 4.- Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, Liejendekker R, Harding CV, Melief CJ, Geuze HJ. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med.* 1996;183(3):1161-1172.
- 5.- Jenjaroenpun P, Kremenska Y, Nair VM, Kremenskoy M, Joseph B, Kurochkin IV. Characterization of RNA in exosomes secreted by human breast cancer cell lines using next-generation sequencing. *PeerJ.* 2013;1:e201.
- 6.- Matsumoto Y, Kano M, Akutsu Y, Hanari N, Hoshino I, Murakami K, et al. Quantification of plasma exosome is a potential prognostic marker for esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2016;36(5):2535-2543.
- 7.- Raposo G1, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2013;200(4):373-383.
- 8.- Booth AM, Fang Y, Fallon JK, Yang JM, Hildreth JE, Gould SJ. Exosomes and HIV Gag bud from endosome-like domains of the T cell plasma membrane. *J Cell Biol.* 2006;172(6):923-935.
- 9.- Lee Y, El Andaloussi S, Wood MJ. Exosomes and microvesicles: extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy. *Hum Mol Genet.* 2012;21(R1):R125-134.
- 10.- Baietti MF, Zhang Z, Mortier E, Melchior A, Degeest G, Geeraerts A, Ivarsson Y, Depoortere F, Coomans C, Vermeiren E, Zimmermann P, David G. Syndecan-syntenin-ALIX regulates the biogenesis of exosomes. *Nat Cell Biol.* 2012;14(7):677-685.
- 11.- Roucourt B, Meeussen S, Bao J, Zimmermann P, David G. Heparanase activates the syndecan-syntenin-ALIX exosome pathway. *Cell Res.* 2015;25(4):412-28.
- 12.- Ostrowski M, Carmo NB, Krumeich S, Fanget I, Raposo G, Savina A, et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nat Cell Biol.* 2010;12(1):19-30; sup pp 1-13.
- 13.- Stenmark H. Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10(8):513-525
- 14.- Parolini I, Federici C, Raggi C, Lugini L, Palleschi S, De Milito A, Coscia C, Iessi E, Logozzi M, Molinari A, Colone M, Tatti M, Sargiacomo M, Fais S. Microenvironmental pH is a key factor for exosome traffic in tumor cells. *J Biol Chem.* 2009;284(49):34211-34222.
- 15.- Brouwers JF, Aalberts M, Jansen JW, van Niel G, Wauben MH, Stout TA, Helms JB, Stoorvogel W. Distinct lipid compositions of two types of human prostasomes. *Proteomics.* 2013;13(10-11):1660-1666

- 16.- Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer. *J Clin Invest.* 2016;126(4):1208-15.
- 17.- Zhang HG, Grizzle WE. Exosomes: a novel pathway of local and distant intercellular communication that facilitates the growth and metastasis of neoplastic lesions. *Am J Pathol.* 2014;184(1):28-41.
- 18.- Hemler ME. Tetraspanin proteins mediate cellular penetration, invasion, and fusion events and define a novel type of membrane microdomain. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2003;19:397-422.
- 19.- Subramanian A, Gupta V, Sarkar S, Maity G, Banerjee S, Ghosh A, Harris L, Christenson LK, Hung W, Bansal A, Banerjee SK. Exosomes in carcinogenesis: molecular palkis carry signals for the regulation of cancer progression and metastasis. *J Cell Commun Signal.* 2016;10(3):241-249.
- 20.- Ratajczak J1, Wysoczynski M, Hayek F, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak MZ. Membrane-derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication. *Leukemia.* 2006;20(9):1487-1495.
- 21.- Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol.* 2007;9(6):654-659.
- 22.- Kim MS, Haney MJ, Zhao Y, Mahajan V, Deygen I, Klyachko NL, Inskoe E, Piroyan A, Sokolsky M, Okolie O, Hingtgen SD, Kabanov AV, Batrakova EV. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells. *Nanomedicine.* 2016;12(3):655-664.
- 23.- Im H, Shao H, Weissleder R, Castro CM, Lee H. Nano-plasmonic exosome diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015;15(6):725-733
- 24.- Wu Z, Zeng Q, Cao K, Sun Y. Exosomes: small vesicles with big roles in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(37):60687-60697.
- 25.- Harding CV, Heuser JE, Stahl PD. Exosomes: looking back three decades and into the future. *J Cell Biol.* 2013;200(4):367-371.
- 26.- Wang J, Sun X, Zhao J, Yang Y, Cai X, Xu J, Cao P. Exosomes: A Novel Strategy for Treatment and Prevention of Diseases. *Front Pharmacol.* 2017;8:300
- 27.- Peng P, Yan Y, Keng S. Exosomes in the ascites of ovarian cancer patients: origin and effects on anti-tumor immunity. *Oncol Rep.* 2011;25(3):749-762.
- 28.- Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, Fernandez AF, Gammon ST, Kaye J, LeBleu VS, Mittendorf EA, Weitz J, Rahbari N, Reissfelder C, Pilarsky C, Fraga MF, Piwnica-Worms D, Kalluri R. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature.* 2015;523(7559):177-182.
- 29.- Cui H, Seubert B, Stahl E, Dietz H, Reuning U, Moreno-Leon L, Ilie M, Hofman P, Nagase H, Mari B, Krüger A. Tissue inhibitor of metalloproteinases-

1 induces a pro-tumourigenic increase of miR-210 in lung adenocarcinoma cells and their exosomes. *Oncogene*. 2015;34(28):3640-3650

30.- Silva A, Bullock M, Calin G.. The Clinical Relevance of Long Non-Coding RNAs in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2015;7(4):2169-2182

31.- Logozzi M, De Milito A, Lugini L, Borghi M, Calabrò L, Spada M, et al. High levels of exosomes expressing CD63 and caveolin-1 in plasma of melanoma patients. *PLoS One*. 2009;4(4):e5219.

32.- Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, Rodrigues G, Hashimoto A, Tesic Mark M, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature*. 2015;527(7578):329-335.

33.- Sohn W, Kim J, Kang SH, Yang SR, Cho JY, Cho HC, Shim SG, Paik YH. Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Med*. 2015; 47:e184

34.- Wang H, Hou L, Li A, Duan Y, Gao H, Song X.. Expression of serum exosomal microRNA-21 in human hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int*. 2014;2014:864894.

CORRESPONDENCE:

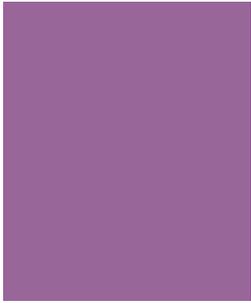
Dra. Patricia Saiz-Lopez
Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Universitario de Burgos.
Islas Baleares 3
09006, Burgos. España
Mail: [saizpa @ hubu.es](mailto:saizpa@hubu.es)

CComment of the reviewer David Ontoso Picon, MD. PhD. Molecular Biology. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York. USA.

Los autores elaboran una acertada introducción sobre la complejidad de los exosomas como mensajeros intercelulares, tanto en situaciones fisiológicas, como tumorales. Para a continuación remarcar el tremendo potencial clínico que el empleo de exosomas supone tanto en diagnóstico, como en la elaboración de tratamientos farmacológicos punteros que superan las limitaciones tradicionales.

Comment of the reviewer Prof. Carlos I. Lorda Diez, PhD. Departamento de Anatomía y Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria - IDIVAL. España.

La revisión presentada por los autores incide en la importancia del análisis de exosomas en Biomedicina, ya que su contenido puede ofrecer mucha información en



condiciones fisiopatológicas.

Actualmente, la comunidad científica presta cada vez una mayor atención a estos elementos, tanto para estudiar sus funciones como para entender las formas en las que se pueden utilizar en diagnósticos y tratamientos.



HYPONATREMIA SECONDARY TO RESET OSMOSTAT IN A VERY OLD INDIVIDUAL: A CASE REPORT AND PATHOPHYSIOLOGIC PROPOSAL

Carlos G. Musso, MD. PHD., Jose R. Jauregui MD. PhD.
Ageing Biology Unit. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Email: [carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;3:49-51.

To the Editor:

Hyponatremia is one of the most frequent electrolyte disorders usually documented in the elderly¹, and this internal milieu alteration can be generated by different pathophysiologic mechanisms, particularly in this group. These hyponatremia inducing mechanisms are²:

- Inadequate high free water retention and/or income
- Inadequate high sodium loss and/or low sodium income
- Inadequate body potassium content
- Reset osmostat: to set as normal serum sodium a value below 135 mmol/L

Even though, all these pathophysiological mechanisms can documented in hyponatremic elderly patients, the reset osmostat mechanism is the more infrequent one, and its pathophysiology remains still unexplained³.

In the present report, a case of reset osmostat in a very old individual is presented, and an explanation to the pathophysiology of this entity is here proposed.

A 90 years old woman was taken to the general practitioner in order to perform a health control to her after many years of being without any medical control.

She was lucid, lived alone, took care of herself, had no symptoms, nor was on no medication. Her clinical examination, blood and urine analyses were normal, except for physical signs of malnutrition (subjective global assessment), hypoalbuminemia (serum albumin: 2.5 g/dL), hypocholesterolemia (total serum cholesterol: 100 mg/dl), marked hyponatremia (serum sodium: 126 mmol/l), and serum hypotonicity (plasma osmolality: 260 mmOsm/L).

Initially, since her extracellular fluid was normal, her hyponatremia was interpreted as

secondary to syndrome of inadequate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), so she was put on water restriction, and a cerebral, thoracic and abdominal TC scan were performed looking for some oncologic disease (paraneoplastic SIADH), but the patient persisted hyponatremic, and all the performed images were normal.

Thus, her hyponatremia was hyponatremia was interpreted as a reset osmostat secondary to ageing and malnutrition, so her serum sodium value was left uncorrected, and her nourishment was put under nutritionist supervision.

In the reset osmostat phenomenon the serum osmolality threshold is decreased (or even increased) respect to the normal serum sodium range⁴. This type of hyponatremia can be identified by the presence of a normal volemia, renal, adrenal and thyroid function, with a normal capacity for diluting and concentrating the urine, and maintaining normal sodium balance^{4,5}. Thus, when a water load test is performed to these patients they can excrete more than 80% of the loaded water (conversely to SIADH)⁴.

Hyponatremia secondary to reset osmostat has been documented in many settings such as pregnancy, people suffering from neurologic diseases, malignancy, alcoholism, malnutrition, and in general in patients suffering from debilitating diseases⁶⁻⁹.)

Since it has already been described in the literature the concept of "sick cell syndrome," which consist of a membrane transport failure (sodium-potassium ATPase pump dysfunction), which leads to an increase in the intracellular sodium and a reduction in intracellular potassium, a phenomenon which can induce hyponatremia in severely ill patients; thus, we propose that the sick cell phenomenon could be the responsible not only of inducing hyponatremia in debilitated patients, but also of leading osmostat cells to change the body threshold for "normal "serum sodium value in order to adapt the whole organisms to a new internal milieu order¹⁰⁻¹¹.

Hyponatremia secondary to reset osmostat is a diagnosis which should be suspected in asymptomatic malnourished very old individuals.

REFERENCES

- 1.- Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):1175-1184 .
- 2.- Musso CG, Belloso WH, Glasscock RJ. Water, electrolytes, and acid-base alterations in human immunodeficiency virus infected patients. *World J Nephrol.* 2016. 6;5(1):33-42.
- 3.- Vale BM, Morais S, Mesquita J, Mimoso G. Reset osmostat: a rare cause of hyponatraemia. *BMJ Case Rep.* 2015 Jun 29;2015. pii: bcr2013009111. doi: 10.1136/bcr-2013-009111.
- 4.- Rohana AG, Norasyikin AW, Suehazlyn Z, Ming W, Norlela S, Norazmi MK. A case of persistent hyponatraemia due to reset osmostat. *Med J Malaysia.* 2006;61(5):638-640.

- 5.- Lipschutz JH, Arieff AI. Reset osmostat in a healthy patient. *Ann Intern Med.* 1994;120(7):574-576.
- 6.- Leggott J, Almond D. Reset osmostat in a 47-year-old woman with cerebral palsy. *J Am Board Fam Pract.* 2001;14(4):317-319.
- 7.- Liamis GL, Milionis HJ, Rizos EC, Siamopoulos KC, Elisaf MS. Mechanisms of hyponatraemia in alcohol patients. *Alcohol.* 2000;35(6):612-6
- 8.- Elisaf MS, Konstantinides A, Siamopoulos KC. Chronic hyponatremia due to reset osmostat in a patient with colon cancer. *Am J Nephrol.* 1996;16(4):349-351.
- 9.- Wall BM, Crofton JT, Share L, Cooke CR. Chronic hyponatremia due to resetting of the osmostat in a patient with gastric carcinoma. *Am J Med.* 1992;93(2):223-28.
- 10.- Astrup J, Prytz H, Thomsen AC, Westrup M. Red cell sodium and potassium contents in liver cirrhosis. *Gastroenterology.* 1980;78(3):530-534.
- 11.- Maturana Romesin H, Pörksen B. [From being to doing. The origins of the biology of knowing]. Buenos Aires. Granica. 2015.

CORRESPONDENCE:

Carlos G. Musso, MD. PHD.

Ageing Biology Unit.

Hospital Italiano de Buenos Aires,

Buenos Aires.

Argentina

Email: [carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del volumen
Volume indexComité Editorial
Editorial BoardComité Científico
Scientific
CommitteeNormas para los
autores Instruction
to AuthorsDerechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Letters to the Editor / Cartas al Editor

INJURIA RENAL AGUDA COMO ORIGEN DE LA NEFROPATÍA CRÓNICA

Fernando Lombi, Hernan Trimarchi

Servicio de Nefrología. Hospital Británico.
Buenos Aires, Argentina.

Email: [fernandolombi @ gmail.com](mailto:fernandolombi@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2016;3:52-67.

Sr. Editor:

La visión tradicional de la recuperación después de una injuria renal aguda (IRA) sostenía que los pacientes que superaban con éxito la enfermedad grave, presentaban una restauración completa cuando su función renal retornaba a sus valores basales, previos al evento patológico ponderados por los niveles séricos de creatinina (sCr) o del clearance de creatinina (ClCr)¹

La IRA es un síndrome clínico asociado con: aumento de la morbilidad, aumento de la mortalidad a corto y largo plazo, aumento de la incidencia de enfermedad renal crónica (ERC), progresión a ERC estadio V, reducción de los scores de calidad de vida y aumento desproporcionado de los costos de salud²

Al no existir un tratamiento específico de la IRA dada su multicausalidad, el objetivo de su abordaje se centra en que las intervenciones sean más oportunas, con el fin de mejorar los resultados de los pacientes con IRA. En tal sentido, la disponibilidad de los nuevos biomarcadores de daño y la evaluación de las combinaciones simultáneas de los clásicos biomarcadores funcionales y de daño tisular, ayudarían a estratificar a los pacientes en 4 subgrupos:

- a) Ningún cambio en los biomarcadores
- b) Solo cambios en los biomarcadores funcionales (Alteraciones hemodinámicas: depleción de volumen, inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), síndrome (Sdme) cardiorenal, Sdme hepatorenal)
- c) Solo cambios en los biomarcadores de daño (stress celular estímulo por DAMPs y PAMPs de los Toll-like receptors 4 en la sepsis)

d) Cambios en los dos biomarcadores funcionales y de daño (IRA instalada: Transitoria vs Persistente, Causa, Nefrotoxinas vs Isquémicas vs Sepsis; Evolución: Restitución vs Fibrosis; Evolución: ERC vs Óbito).³

Esta nueva forma de abordaje permitiría la identificación de una nueva categoría de pacientes con IRA, llamada 'IRA subclínica' o 'Angina Renal' o 'Estrés Renal Agudo', representada por un aumento de los marcadores de daño sin un aumento de la sCr (sin aumento de los biomarcadores de función)⁴.

Sobre la base de éste nuevo marco conceptual, se ha recomendado una modificación de los criterios KDIGO para incorporar el uso de marcadores de daño renal, además de la sCr, la tasa de filtración glomerular (TFG) y la diuresis. En tal sentido, la identificación de los biomarcadores de detención del ciclo celular indican el potencial desarrollo de la IRA como parte de una evolución en el diagnóstico molecular y la comprensión de la IRA. Estos biomarcadores pueden ser liberados por las células renales durante una fase anterior a la lesión lo que constituiría también un intento del riñón para proceder a la reparación y evitar la reparación mala adaptativa y su consecuente evolución hacia fibrosis³⁻⁴.

El objetivo que se persigue es mejorar la evolución, a través de un enfoque personalizado de los pacientes en riesgo de IRA o con una IRA instalada, Nefrología de Precisión. Es de suma importancia tener en cuenta que aún cuando no se observa un aumento "diagnóstico" de la sCr, esto no equivale a ausencia de daño renal y justamente los biomarcadores tempranos de daño podrían ser un indicador del fenómeno de "estrés renal agudo" antes de que se manifieste la lesión renal per se y como tal proporcionar el catalizador necesario para la intervención temprana⁴. Así mismo, un panel de biomarcadores podría mejorar incluso tanto el reconocimiento, como el tratamiento haciéndolo personalizado (nefrología de precisión) obteniendo mejores resultados y una probable reducción en la evolución de la ERC, sin necesariamente introducir nuevos agentes terapéuticos nefrotóxicos, pero si guiar en forma apropiada la administración de las terapias disponibles en la actualidad⁵.

A partir de estas consideraciones la Acute Disease Quality Initiative (ADQI) conference⁶ sugiere diferenciar temporalmente el entorno de las enfermedades agudas del riñón en (Figura 1)

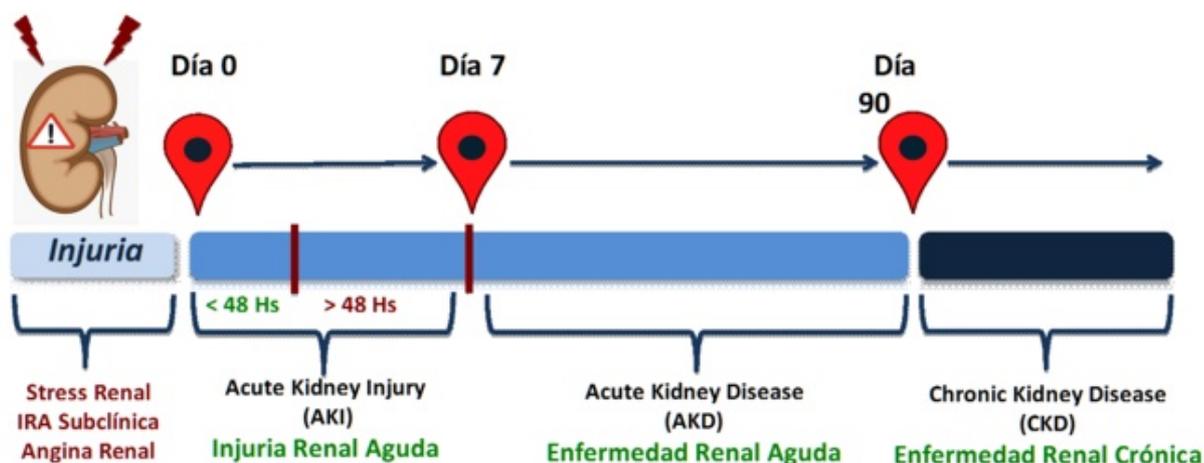


Fig. 1 Espectro de las enfermedades renales agudas adaptado Acute Disease Quality Initiative (ADQI) XVII

- IRA subclínica (determinada por los biomarcadores de IRA antes de la aparición de la IRA instalada)

- IRA (primeros 7 días). A su vez se divide si:
 - Resolución del cuadro de IRA antes de las 48 horas transitoria o rápidamente reversible
 - Persistencia del cuadro de IRA por más 48 horas
- ERA (Enfermedad renal aguda) persistencia de la injuria renal aguda desde el día 7 al 90
- ERC luego del día 90 desde el evento agudo

En dicho escenario establecer una definición clínica de recuperación renal resulta difícil, dado que se pueden incurrir en errores basados en la evaluación de los valores de referencia. ¿Cuál es la función renal basal? Es la sCr y la tasa de filtrado glomerular estimada en base a ella (eTFR) entre los 7 y 365 días antes del comienzo de la enfermedad⁷, a pesar de que estos parámetros carecen de sensibilidad para detectar la ERC subyacente y la incapacidad para detectar la presencia o ausencia de la reserva funcional renal (RFR)⁸. Así mismo, estos parámetros están supeditados al nivel de hidratación, la cuantía de la masa muscular, el tipo de dieta, etc.

Por otro lado, en ausencia de un valor basal de la concentración previa de la sCr, las guías derivadas de la Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO) AKI workgroup, sugieren que la estimación de los niveles basales de sCr se haga extrapolando el valor a la ecuación Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) la cual coincida con un valor de 75 mL / min / 1,73 m² para la edad, sexo y raza del paciente⁹. Dicha circunstancia tampoco permite detectar la presencia de ERC preexistente o bien de la función renal basal, lo cual sin duda confunde la evaluación de la recuperación¹⁰.

En los pacientes que tienen un nivel de sCr de referencia desconocido o ausente, una alternativa es usar la creatinina en la admisión como línea de base¹¹. Sin embargo, esta alternativa ignora la IRA pre-admisión y tiene muchos otros posibles factores de confusión, incluida la ausencia del estado estable, el efecto de la dilución después de la resucitación y la reducción de la producción de creatinina en la enfermedad crítica¹².

Epidemiología:

Actualmente la IRA constituye el motivo más frecuente de consulta en los servicios de nefrología¹³, la razón de ello se centra en la elevada incidencia de esta patología, la cual varía entre los 2000¹⁴ a 15000¹⁵ pacientes / millón de habitantes / año de acuerdo a diferentes publicaciones. Así mismo, la incidencia de la IRA que requiere terapia de reemplazo renal (TRR) se ubica en 533 pacientes / millón de habitantes / año¹⁶. Cuando se analiza la distribución la IRA varía también de acuerdo al entorno donde se presente, siendo de 3,7 % en las salas de admisión, 9,6% salas de internación general y 70% en las salas de UTI¹⁷.

Un aspecto interesante es que la consideración de la IRA usualmente se basa en datos epidemiológicos provenientes de países desarrollados, donde la incidencia está valorada en entornos eminentemente urbanos. Ésta situación es plenamente diferente a la de los países en vías de desarrollo en los cuales la IRA se desarrolla en entornos eminentemente suburbanos y rurales, en donde la incidencia es sensiblemente mayor afectando a una población más joven prevaleciendo causas como las infecciosas (dengue, malaria, leptospirosis), síndrome urémico hemolítico, desastres naturales, enfrentamientos armados, picadura de ofidios o arácnidos, diarrea, Nefropatía de Mesoamérica¹⁸. No obstante, la IRA es un síndrome que se presenta prevalentemente en ancianos¹⁹.

Recientes publicaciones sugieren que la evolución adversa de la IRA se debe en parte a escasez y a una formación inadecuada en el personal sanitario, falta de conciencia acerca de las consecuencias, accesos limitados a los servicios de atención de salud, limitaciones en los medios diagnósticos, falta de guías de prácticas clínicas, y limitaciones en las ofertas de tratamiento²⁰.

El efecto de la IRA es devastador y genera más muertes por año que el cáncer de próstata, cáncer de mama, insuficiencia cardiaca, e incluso todos ellos combinados²¹. La mortalidad anual asociada a la IRA es de 1, 4 millones de pacientes²².

Fisiopatología de la relación IRA - Insuficiencia renal crónica (IRC)

En la IRA varios procesos se inician tanto de injuria como los de reparación, incluyendo la detención prematura del ciclo celular, la secreción de moléculas bioactivas, el reclutamiento e infiltración de células inflamatorias y células madres, la activación de miofibroblastos y fibrocitos²³.

Dentro de los mecanismos subyacentes al proceso de reparación renal hay evidencia creciente que en el proceso de reepitelización se encuentran involucradas células tubulares que han sobrevivido al episodio de injuria con stem cells derivadas de la médula ósea cuya rol principal se centra en la secreción paracrina de factores de crecimiento²⁴.

La frecuencia, gravedad, tipo y duración de la lesión, así como la reserva renal premórbida que se relacionan directamente con la edad y la ERC preexistente, todas estas condiciones parecen ser factores de riesgo para el desarrollo de un proceso de reparación maladaptativa.

Este tipo de reparación maladaptativa se relaciona con inflamación, fibrosis y rarefacción vascular, fenómenos que se relacionan con una disfunción celular y tisular persistente, con el riesgo consecuente de desarrollo de ERC.

Tanto las células epiteliales tubulares lesionadas como los macrófagos juegan un papel importante en el proceso de reparación. Perturbaciones del ciclo celular con detención en la fase G2/S llevan a la liberación de factores proinflamatorios y señales proliferativas con un especial impacto en la población de fibroblastos residentes²⁴. Algunas de estas vías están directamente relacionadas con los procesos que se cree pueden causar la progresión de la ERC. Entre otros se destacan:

- **Hiperfiltración glomerular:** En muchos modelos de enfermedad renal aguda (ERA), una pérdida de la masa nefronal genera un fenómeno de hiperfiltración resultante en los glomérulos remanentes o de la reserva funcional renal. Hecho que se asemeja a las secuelas siguiente a una nefrectomía subtotal. Así mismo, también se observa un aumento de la carga de trabajo y del aumento del consumo de oxígeno, debido a un aumento del flujo sanguíneo, con la consiguiente activación de las señales de hipoxia y a la estimulación de la fibrosis túbulo-intersticial, fenómeno esencial en el desarrollo de ERC²³⁻²⁴.
- **Desregulación mitocondrial:** Durante la homeostasis los procesos de dinámica mitocondrial alternan constantemente entre procesos de fisión y fusión²⁵.

Durante la lesión celular, la dinámica se desplaza hacia la fisión, este tipo de fragmentación mitocondrial se asocia con el daño de las membranas exteriores e interiores de estas organelas con la consiguiente disminución de la función y muerte celular, hecho que se objetiva durante la IRA y estaría implicado un aumento desmesurado de las especies reactivas del oxígeno (ROS) junto a la pérdida de los sistemas antioxidantes competentes²⁵⁻²⁶.

Una interrupción persistente de la homeostasis mitocondrial después de la IRA, puede dar lugar a un proceso de respiración celular subóptimo, con la reducción celular consecuente de la adenosina trifosfato (ATP) y la consiguiente disfunción del tejido, todo lo cual contribuye al desarrollo de los daños crónicos²⁷.

- **Lesión endotelial y reducción de la densidad capilar.** Varios modelos animales diferentes han demostrado que una disminución de la densidad vascular después de un episodio de IRA deriva en focos de fibrosis túbulo-intersticial. 62, 67-69 Tal rarefacción vascular conduce a la activación de las vías inducibles de hipoxia y promueve procesos pro-inflamatorios y pro-fibróticos²⁴.
- **Inflamación tubulointersticial / fibrosis.** La fibrosis túbulo-intersticial es una característica predominante de la ERC tras la IRA. La hipertrofia tubular y la reducción de la densidad capilar juegan un papel importante en la patogénesis. La inflamación se ha demostrado que es un proceso clave en tanto en la IRA isquémica y séptica, que se caracteriza por la infiltración intersticial por neutrófilos durante la fase aguda y la infiltración monocítica-linfocítica en etapas posteriores²³⁻²⁴. La infiltración por monocitos potencia la lesión, así como la promoción de la proliferación de fibroblastos y consecuente fibrosis²³.

Tales procesos pro-fibróticos se inician y mantienen por la producción y secreción de una variedad de péptidos, incluyendo citoquinas y factores de crecimiento. A pesar de que son necesarios para la reparación y regeneración de túbulos, estas moléculas bioactivas también tienen un efecto estimulante sobre los fibroblastos perivasculares contribuyendo a la fibrosis²³.

Estos procesos celulares y paracrinos combinados conducen a cambios en la arquitectura del tejido en el que predomina la fibrosis.

- **Potenciales reguladores claves**
Transforming Growth Factor beta (TGF- beta) es una citoquina profibrotica clave que ejerce una amplia gama de acciones en el riñón, tanto en los estados de homeostasis y en la enfermedad²⁸. La IRA es una condición proinflamatoria que implica una interacción compleja de citoquinas, distintos tipos celulares renales e infiltración por leucocitos²⁹⁻³⁰. El TGF- beta está aumentado en la IRA y tiene un efecto directo y perjudicial a través de la iniciación de la apoptosis tubular renal y el depósito de matriz extracelular³¹⁻³².

Evolución IRA a corto y largo plazo:

Para abordar la evolución de la IRA a corto y largo plazo, el gran desafío se centra en tratar de dilucidar el impacto que provoca la IRA sobre la reserva funcional renal (RFR) con el consecuente riesgo de un desarrollo de deterioro de la función renal mayor igual al 25% del

valor basal con el consecuente desarrollo de ERC, necesidad de hemodiálisis crónica y mortalidad a mediano y largo plazo, lo cual se engloba dentro de lo que se conoce como Major Adverse Kidney Events (MAKE), el cual idealmente debería ser valorado a los 90 días.

Conceptualmente entonces, un tratamiento particular podría no afectar el pico máximo de sCr en sí, pero puede tener un efecto sustancial sobre la regeneración y la prevención de la fibrosis, produciendo por lo tanto un beneficio a largo plazo representado por una mayor RFR.

Hay pocas dudas de que los grupos de pacientes que desarrollan IRA tienen peores resultados que los grupos de pacientes que no lo hacen, pero la gran incógnita se centra en dilucidar el grado de afectación que muchas veces no se ve reflejado en un parámetro tan imperfecto de función renal como es la sCr.

Es importante entonces, pensar en el tratamiento de la IRA, no sólo para prevenir o para intervenir con el fin de evitar un aumento de la sCr, sino que es más importante, mejorar los pobres resultados clínicos³³.

Las investigaciones futuras deberían centrarse en estos pacientes con terapias dirigidas evaluadas por la medida de los resultados a largo plazo³⁴.

La supervivencia hospitalaria es un pobre subrogante de la sobrevida a largo plazo. La supervivencia a largo plazo sigue siendo pobre; pues es peor que muchas formas de cáncer³⁵.

Se estima que 2,7 de cada 100 pacientes con IRA que requirieron TRR evolucionarán en los próximos 3 años con IRC terminal requiriendo hemodiálisis crónica³⁶, menos del 40% de los pacientes están vivos y libres de diálisis al 1 año³⁷.

La evidencia existente sugiere que la relación entre la IRA y el riesgo de ERC depende de la presencia y de la gravedad de la IRA. Chawla et al.³⁸ demostraron a partir del análisis de datos de una cohorte de 5.351 pacientes con una función basal normal ingresados con IRA, por medio de una serie de modelos para predecir la probabilidad de desarrollo de ERC estadio IV o peor después del alta hospitalaria, que la IRA era un fuerte predictor de ERC estadio IV. Por otro lado también la edad avanzada, la albúmina sérica baja y la presencia de diabetes también fueron predictores³⁸.

En un meta-análisis de 13 estudios retrospectivos evaluó la incidencia de los pacientes con ERC y con ERCT post-IRA la cual fue de 25,8 / 100 personas / año y de 8,6 / 100 personas / año, respectivamente³⁹.

En pacientes con un nivel basal de TFG mayor a 60 ml / min / 1,73 m₂, Bucaloiu et al⁴⁰. identificaron 1610 pacientes con IRA hospitalaria asociado con una recuperación renal aparentemente completa dentro de los 90 días. Estos pacientes fueron comparados con un grupo control de pacientes que no experimentaron IRA usando un score de propensión de probabilidad para valorar el desarrollarlo de IRA. Luego de una mediana de seguimiento de 3 años, la tasa de ERC incidente fue de 28,1 casos / 1.000 personas / año en los pacientes sobrevivientes a la IRA y 13,1 casos / 1.000 personas / año en pacientes sin IRA previo.

Estos hallazgos sugieren que los sobrevivientes de IRA están en riesgo de padecer una

evolución renal adversa incluso si su función renal definida por sCr, parece normalizarse al alta hospitalaria.

Resulta paradójico que a pesar de que el riesgo de ERC y otros eventos adversos es extremadamente alto post episodio de IRA, el seguimiento de estos pacientes por el nefrólogo es escaso.

Es importante destacar que la incidencia de la ERC progresiva en los pacientes supervivientes a un episodio de IRA puede ser subestimada, en gran parte porque la función renal no es rutinariamente controlada en programas de seguimiento estructurados⁴¹.

Si se evalúa cuales son los diferentes factores de riesgo asociados con una evolución renal adversa luego de un episodio de IRA estos incluyen: edad avanzada, score de comorbilidad de Charlson elevado, estadio de ERC, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, hipoalbuminuria, severidad de la IRA, nivel de sCr al alta, episodios recurrentes de IRA⁴².

Se le debe asignar un papel especial a la hipertensión arterial post-IRA como un potencial mediador de riesgo cardiovascular el cual fue destacado por Hsu et al.⁴². en un estudio retrospectivo de cohorte que incluyo a 2.451 pacientes previamente normotensos que sobrevivieron a un episodio de IRA. Los pacientes sobrevivientes a un episodio de IRA eran más propensos al desarrollo de hipertensión arterial, comparado con los que no sufrieron IRA durante un periodo de seguimiento de 2 años (46,1 vs. 41,2%), con una diferencia más evidente dentro de los 180 días. En un modelo multivariable, la IRA se asoció en forma independiente con el desarrollo de HTA durante el seguimiento [Odds ratio (OR) 1,22 ; IC 95% 1,12-1,33].

Un seguimiento del estudio RENAL demostró que el 5,4% de los pacientes con IRA que requirieron diálisis de mantenimiento a largo plazo después de un episodio de IRA que requirió terapia de reemplazo renal (TRR), mientras que Schiffel y Fischer reportaron una incidencia similar del 5%.⁵⁵ En un análisis combinado Goldberg y Dennen hallaron una amplia gama de los resultados, en función de la población de pacientes, encontrando una media en el requerimiento de diálisis a largo plazo de 12,5% en los supervivientes durante un seguimiento que vario de 1 a 10 años⁴⁴.

Prowle y col. demostraron un aumento potencial del 135% en los diagnósticos de ERC al ajustar confundidores de una enfermedad grave prolongada y su impacto en la concentración de creatinina sérica (ejemplo: sarcopenia, sobrecarga de volumen, etc)⁴⁵.

Sobre una cohorte sobre 130.134 pacientes críticos del Swedish Intensive Care Register desde 2005 al 2011, seguimiento de 1-7 años, el riesgo relativo de ERC de novo y la ERCT después de un episodio de IRA (pacientes con ERC fueron excluidos) fueron 7 a 22 veces más altas comparado con los pacientes que no experimentaron IRA⁴⁶.

La incidencia de ERC fue del 6,0% al año (IC del 95%: 5,1-7,0) y 10,5% a los 5 años (95% IC 8,5-13,0) y con ERC terminal 0,44% al año (IC del 95%: 0,18-0,24) y de 1,8% a los 5 años (IC del 95% 1.6-1.9). Esto confirma los datos de estudios previos que han demostrado una asociación entre la IRA y la ERC subsecuente, por lo que la ERC se desarrolla en el 20-40% de los sobrevivientes de la IRA⁴⁷⁻⁴⁹.

En consecuencia con el pobre seguimiento de estos pacientes, existe poca información sobre las causas de muerte entre los supervivientes a un episodio de IRA. El seguimiento de unos 258 pacientes del estudio RENAL a 3,5 años las causas más frecuentes de muerte fueron cáncer (18%), cardiopatía isquémica (13%), sepsis (12%), neumonía (10%) e insuficiencia cardíaca congestiva (8%)⁵⁰.

Seguimiento de la IRA a corto y largo plazo: Pese a la recomendación de las KDIGO Guidelines para IRA de evaluar a los pacientes 3 meses después del cuadro de IRA en función de la aparición o el empeoramiento de la ERC preexistente, el U.S. Renal Data System reportó que sólo el 13% de los pacientes que han sufrido un episodio de IRA hospitalaria acudió a una consulta nefrológica dentro de los 3 meses del alta hospitalaria⁵¹.

No obstante, hay pocos modelos de atención ambulatoria existentes dedicados a los pacientes que sobreviven a un episodio de IRA. Una consulta con el nefrólogo dentro de los 90 días de alta hospitalaria se ha asociado con una mejoría de la supervivencia durante el periodo post-IRA⁵².

Un programa de atención ambulatoria dedicada a los sobrevivientes de un cuadro de IRA severa (KDIGO 2 o 3)⁵³ propone una visita inicial a los 30 días del alta, la cual es seguida por visitas con intervalos de 2-6 meses de duración hasta 1 año después de la visita inicial a la clínica.

En una cohorte de 17.000 pacientes, se observaron cinco patrones de recuperación después de un episodio inicial de IRA: ⁵⁴.

- Recuperación temprana 26,6%
- Sin recuperación 25,5%
- Recuperación tardía 9,7%
- Recuperación tardía con episodios de reagudización con recuperación 22,5%
- Recuperación tardía con episodios de reagudización sin recuperación 14,7%

Las nuevas definiciones propuestas diferencian la recuperación precoz de la recuperación tardía⁶.

Algunos estudios determinan la "Recuperación" después de 3-7 días para hacer la distinción entre la recuperación renal "transitoria" o "persistente" (Figura 2). El timing en el patrón de cambios de la función renal y las recaídas después de una recuperación inicial se relacionaría con un aumento de la mortalidad⁵⁴⁻⁵⁵.

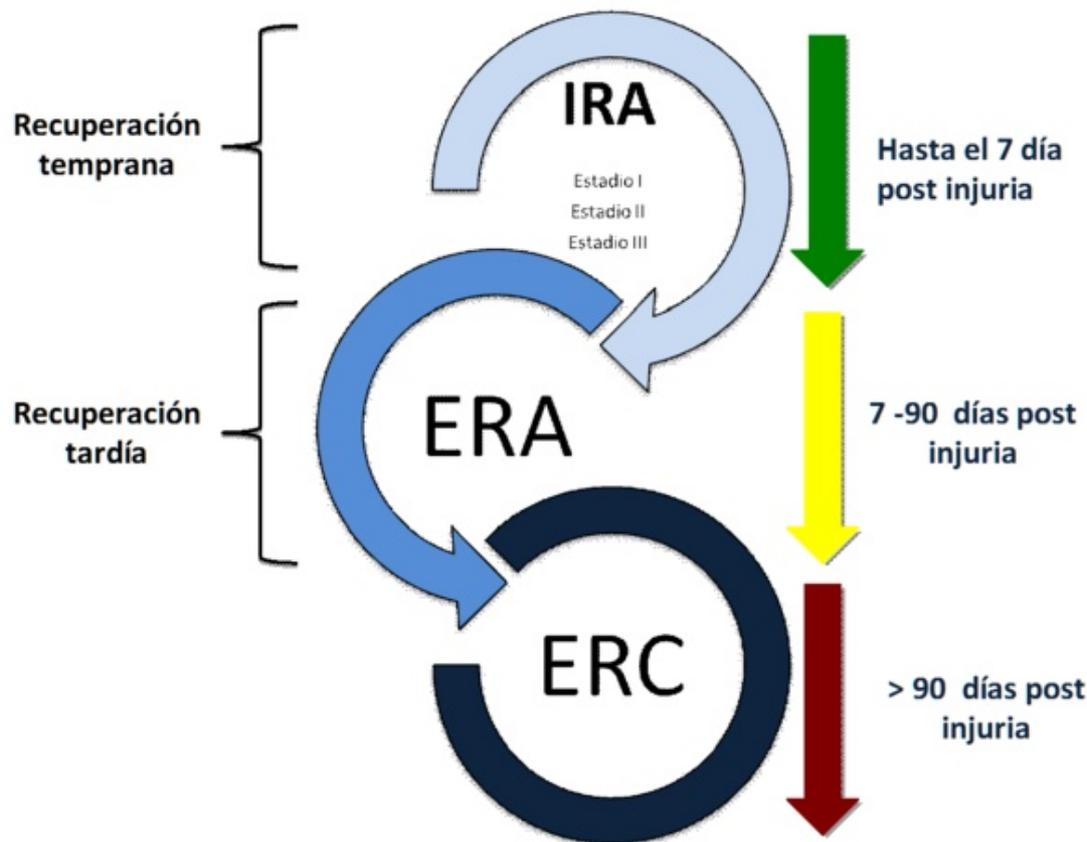


Fig. 2 Evolución post injuria renal aguda adaptado Acute Disease Quality Initiative (ADQI) XVII

La evaluación inicial es llevada a cabo por un nefrólogo que evalúa en forma estandarizada: la presión arterial, pesquisa de microalbuminuria, rutina trimestral (que incluyen: hemoglobina, ionograma, creatinina sérica, calcio, fosforo), modificación de factores de riesgo cardiovascular, manejo de complicaciones de la ERC, medicación nefroprotectora y referencia para especialistas de acuerdo a las comorbilidades. Después de 1 año de seguimiento, se evalúa el seguimiento por nefrología o la derivación al médico clínico o de familia.

La consideración más importante en términos de seguimiento a largo plazo es que el tratamiento debe permanecer subordinado a las recomendaciones para tratar la ERC:

1. La remisión a un especialista en nefrología, con evidencia demostrada sobre una reducción de la mortalidad por todas las causas en pacientes con IRA severa que se sometieron a TRR. Además, la derivación nefrológica temprana en pacientes con ERC también demuestra un beneficio en la supervivencia. 52-53
2. Control de la hipertensión arterial a través del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II).
3. La proteinuria moderada a severa deben ser abordadas con una terapéutica agresiva para el control de la hipertensión arterial y el uso de otros antiproteinúricos.
4. La consideración del alto riesgo de desarrollar episodios de IRA en aquellos con ERC durante la enfermedad crítica.

5. Recomendaciones generales para mantener el estado de salud cardiovascular, estilo de vida y la dieta.

Organizar el seguimiento:

En la práctica, el principal obstáculo es la identificación de los pacientes para el seguimiento. Esto puede ser problemático, ya que el alta hospitalaria puede haber muchas semanas o meses después del episodio de la IRA con el alta del equipo a menudo que no participan en el manejo activa del paciente durante su enfermedad crítica.

¿Qué pacientes requieren un seguimiento?

Seguimiento para el desarrollo de la ERC se debe considerar en todos los pacientes que desarrollaron IRA, independientemente del aparente grado de recuperación renal. Es importante destacar que, mientras sólo una pequeña proporción de supervivientes de IRA pueden desarrollar con el tiempo ERC terminal, muchos mueren especialmente de causas cardiovasculares.⁵⁶ La ERC esta, en efecto fuertemente asociada con morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular⁵⁷⁻⁵⁸. En los sobrevivientes más jóvenes, el desarrollo de hipertensión y eventos cardiovasculares acelera el riesgo de desarrollo de ERC y de progresión de la enfermedad, con lo que puede desarrollarse después de muchos años ERCT, incluso si hay una aparentemente buena recuperación inicial.

Por lo tanto, en todos los grupos de supervivientes de IRA hay un gran potencial para las intervenciones con el objetivo de mejorar los resultados a largo plazo.

Impacto de la IRA no severa a largo plazo

Habitualmente se asocia únicamente a la IRA con requerimiento de TRR con un mal pronóstico a largo plazo y no se la asocia con la IRA no severa sin requerimiento de TRR, cuadros predominantes en las salas generales de internación. No obstante, un estudio demostró que a pesar del menor status de gravedad los pacientes que desarrollaron IRA no severa (sin requerimiento de TRR) estos pacientes tenían un riesgo cuatro veces mayor de muerte intrahospitalaria (1,2% vs 5,1%), el cual aumentaba a casi el doble al 1 año (19,7% vs 34,2%; $p < 0,001$). Se especula con que estos pacientes con IRA de "baja severidad" podrían estar expuestos a un mayor riesgo relativo debido a una subestimación de la gravedad del cuadro⁵⁹.

Joannidis et. al.⁶⁰, reportaron la contribución de la IRA a la mortalidad en especial en pacientes con una menor gravedad inicial de la enfermedad. Tales pacientes son generalmente considerados de menor riesgo para el desarrollo de IRA y tienen menos probabilidades de recibir intervenciones recomendadas para los pacientes de alto riesgo, tales como: evitar drogas nefrotóxicas innecesarias y contraste radiológico, una estrecha vigilancia sobre la creatinina sérica y la diuresis, y la evaluación de la administración de volumen

Irónicamente, aunque muchos más eventos serán vistos en pacientes de alto riesgo, el relativo impacto de la IRA en la supervivencia es mayor en los pacientes de bajo riesgo⁶¹. En los pacientes sin otros fallos orgánicos, puede ser más fácil, en virtud de su complejidad clínica inferior, prevenir que la IRA se desarrolle en primer lugar.

Esto lleva a la suposición de que los esfuerzos para reducir la IRA en pacientes críticamente enfermos podrían ser más eficaces si se aplican a los pacientes de bajo riesgo o por lo menos estos pacientes no deberían excluirse.

Incluso sin ser lo suficientemente graves como para justificar la TRR, la IRA afecta a múltiples sistemas orgánicos. Entre los mecanismos que explicarían estos hallazgos se incluyen: disfunción inmune⁶², sobrecarga de volumen⁶³⁻⁶⁶, y eventos adversos de los medicamentos (AAM)⁶⁷⁻⁶⁹.

En conclusion, el seguimiento de los pacientes con IRA constituye un pilar fundamental en los sistemas de salud dado su impacto en las complicaciones a corto - largo plazo y su impacto en términos de mortalidad en especial de origen cardiovascular.

La sCr es un parámetro imperfecto para valorar la RFR, la expectativa se centra en los nuevos marcadores de daño para poder valorar las respuestas del riñón hacia una reparación mal-adaptativa o a la reparación "ad integrum".

Es importante destacar la importancia del seguimiento clínico-nefrológico poniendo hincapié en las medidas de control de la presión arterial, factores de riesgo cardiovascular, medicación nefrotóxica y controles regulares.

REFERENCIAS

1. Campana M, Chawla LS, Wald R. Understanding renal recovery. *Intensive Care Med.* 2017 Mar 23.
2. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 193-207.
3. Katz N., Ronco C. Acute kidney stress-a useful term based on evolution in the understanding of acute kidney injury. *Critical Care* 2016; 20: 23.
4. Kellum JA, Chawla LS. Cell-cycle arrest and acute kidney injury: the light and the dark sides. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(1):16-22.
5. Forni L.G, Chawla L, Ronco C. Precision and improving outcomes in acute kidney injury: Personalizing the approach. *J Crit Care.* 2017;37:244-245.
6. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:241-257.
7. Siew ED, Ikizler TA, Matheny ME, Shi Y, Schildcrout JS, Danciu I, et al. Estimating baseline kidney function in hospitalized patients with impaired kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7:712-719.
8. Ronco C, Rosner MH. Acute kidney injury and residual renal function. *Crit Care.* 2012;16:144.

9. Siew ED, Matheny ME. Choice of reference serum creatinine in defining acute kidney injury. *Nephron*. 2015;131:107-112.
10. Bernardi MH, Schmidlin D, Ristl R, Heitzinger C, Schiferer A, Neugebauer T, Wrba T, Hiesmayr M, Druml W, Lassnigg A. Serum creatinine backestimation in cardiac surgery patients: misclassification of AKI using existing formulae and a data-driven model. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11:395-404.
11. Schetz M, Gunst J, De Vlieger G, Van den Berghe G. Recovery from AKI in the critically ill: potential confounders in the evaluation. *Intensive Care Med*. 2015; 41:1648-1657.
12. Prowle JR. Acute kidney injury: creatinine and AKI-through a glass, darkly. *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9:193-195.
13. Koyner JL, Cerdá J, Goldstein SL, Jaber BL, Liu KD, Shea JA, Faubel S; Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. The daily burden of acute kidney injury: a survey of U.S. nephrologists on World Kidney Day. *Am J Kidney Dis*. 2014 Sep;64(3):394-401.
14. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int*. 2012; 82(5):516-24.
15. Bedford M, Stevens PE, Wheeler TW, Farmer CK. What is the real impact of acute kidney injury?. *BMC Nephrol*. 2014 21;15:95.
16. Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu CY. Temporal changes incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Jan;24(1):37-42.
17. Lewington A, Cerda J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury a global perspective of a silent killer. *Kidney Int*. 2013; 84: 457- 67.
18. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet* 2015; 385 (9987): 2616-2643.
19. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. World Population Ageing: 1950-2050 [online], [http:// www.un.org/esa/population publications/ World ageing 19502050 \(2014\)](http://www.un.org/esa/population/publications/World_ageing_19502050_(2014).).
20. Joseph Lunyera J, Kilonzo K, Lewington A, et. al. Acute Kidney Injury in Low-Resource Settings: Barriers to Diagnosis, Awareness, and Treatment and Strategies to Overcome These Barriers. *Am J Kidney Dis* 2016; 67 (6): 834-840.
21. Lewington A, Cerda J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury a global perspective of a silent killer. *Kidney Int* 2013; 84: 457- 67.
22. Schieppati A, Perico N, Remuzzi G. Eliminating treatable deaths due to acute kidney injury in resource-poor settings. *Semin Dial*. 2015;28:193-197.
23. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL Acute kidney injury and chronic

- kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014; 371:58-66.
24. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK (2015) Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol* 26:1765-1776.
25. Zhan M, Brooks C, Liu F, Sun L, Dong Z. Mitochondrial dynamics: regulatory mechanisms and emerging role in renal pathophysiology. *Kidney Int.* 2013; 83:568-58.
26. Brooks C, Wei Q, Cho SG, Dong Z. Regulation of mitochondrial dynamics in acute kidney injury in cell culture and rodent models. *J Clin Invest.* 2009; 119:1275-1285.
27. Funk JA, Schnellmann RG. Persistent disruption of mitochondrial homeostasis after acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012; 302:F853-F864.
28. Loeffler I, Wolf G. Transforming growth factor-beta and the progression of renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29 (Suppl 1):i37-i45.
29. Kinsey GR, Okusa MD. Role of leukocytes in the pathogenesis of acute kidney injury. *Crit Care.* 2012; 16:214.
30. Kinsey GR, Li L, Okusa MD. Inflammation in acute kidney injury. *Nephron Exp Nephrol* 2008; 109:e102-e107.
31. Gentle ME, Shi S, Daehn I. Epithelial cell TGFbeta signaling induces acute tubular injury and interstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24:787-799.
32. Gewin L, Vadivelu S, Neelisetty S. Deleting the TGF-beta receptor attenuates acute proximal tubule injury. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23:2001-2011.
33. Billings F.T , Shaw A.D. Clinical Trial Endpoints in Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract.* 2014; 127: 89 - 93.
34. Canaud G, Bonventre JV. Cell cycle arrest and the evolution of chronic kidney disease from acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2015 30(4):575-83.
35. Kellum JA. Are Outcomes from Severe Acute Kidney Injury Really Improving?. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(8): 909-917.
36. Wald R, Shariff SZ, Adhikari NK, et. al. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Crit Care Med.* 2014; 42 (4): 868-77.
37. Pike F, Murugan R, Keener C, et. al. Biological Markers for Recovery of Kidney (BioMaRK) Study Investigators. Biomarker enhanced risk prediction for adverse outcomes in critically ill patients receiving RRT. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10: 1332-1339.
38. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute

- kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011; 79:1361-1369.
39. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012; 81:442-448.
40. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE 2nd, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int* 2012 81:477-485.
41. Siew ED, Peterson JF, Eden SK, Hung AM, Speroff T, Ikizler TA, Matheny ME. Outpatient nephrology referral rates after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2012;33:305-312.
42. Silvera S.A, Wald R. Improving outcomes of acute kidney injury survivors. *Curr Opin Crit Care.* 2015, 21:500-505.
43. Joseph Lunyera J, Kilonzo K, Lewington A, et. al. Acute Kidney Injury in Low-Resource Settings: Barriers to Diagnosis, Awareness, and Treatment and Strategies to Overcome These Barriers. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67 (6): 834-840.
44. Goldberg R, Dennen P. Long-term outcomes of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008;15(3):297 -307.
45. Prowle JR, Kolic I, Purdell-Lewis J, Taylor R, Pearse RM, Kirwan CJ. Serum creatinine changes associated with critical illness and detection of persistent renal dysfunction after AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9:1015-1023.
46. Rimes-Stigare C, Frumento P, Bottai M, Martensson J, Martling CR, Walther SM, Karlstrom G, Bell M. Evolution of chronic renal impairment and long-term mortality after de novo acute kidney injury in the critically ill; a Swedish multi-centre cohort study. *Crit Care.*2015; 19:221.
47. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int.* 2009; 76:1089-1097.
48. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE 2nd, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012; 81:477-485.
49. Goldstein SL, Jaber BL, Faubel S, Chawla LS, Acute Kidney Injury Advisory Group of American Society of Nephrology. AKI transition of care: a potential opportunity to detect and prevent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8:476-483.
50. Gallagher M, Cass A, Bellomo R, et al. Long-term survival and dialysis dependency following acute kidney injury in intensive care: extended follow-up of a randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2014; 11:e1001601.
51. United States Renal Data System: USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and

Kidney Diseases, 2012.

52. Harel Z, Wald R, Bargman JM, et al. Nephrologist follow-up improves all cause mortality of severe acute kidney injury survivors. *Kidney Int* 2013; 83:901-908.
53. Silver SA, Harel Z, Harvey A, et al. Improving care after acute kidney injury: a prospective time series study. *Nephron* 2015; 131:43-5.
54. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, Hoste EA, Chawla LS. Recovery after acute kidney injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; doi:10.1164/ rccm.201604-0799OC.
55. Heung M, Steffick DE, Zivin K, Gillespie BW, Banerjee T, Hsu CY, Powe NR, Pavkov ME, Williams DE, Saran R, Shahinian VB, Centers for Disease Control and Prevention CKD Surveillance Team. Acute kidney injury recovery pattern and subsequent risk of CKD: an analysis of veterans health administration data. *Am J Kidney Dis*.2016; 67:742-752.
56. Wu VC, Wu CH, Huang TM, Wang CY, Lai CF, Shiao CC, Chang CH, Lin SL, Chen YY, Chen YM, Chu TS, Chiang WC, Wu KD, Tsai PR, Chen L, Ko WJ, NSARF Group (2014) Long-term risk of coronary events after AKI. *J Am Soc Nephrol* 25:595-605
57. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, Jafar T, Jassal SK, Landman GW, Muntner P, Roderick P, Sairenchi T, Schottker B, Shankar A, Shlipak M, Tonelli M, Townend J, van Zuilen A, Yamagishi K, Yamashita K, Gansevoort R, Sarnak M, Warnock DG, Woodward M, Arnlov J, CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3:514-525.
58. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int*. 2010; 80:17-28.
59. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, Yende S, Kong L, Carter M, et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int* 2010;77:527-35.
60. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med*. 2009;35:1692-702.
61. Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Clermont G, Kane-Gill SL, Handler SM, et al. AKI in low-risk versus high-risk patients in intensive care. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:187-96.
62. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, Himmelfarb J; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med* 2011;37:241-8.

63. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, Chua AN, Brophy PD, Bunchman TE, Hackbarth R, Somers MJ, Baum M, Symons JM, Flores FX, Benfield M, Askenazi D, Chand D, Fortenberry JD, Mahan JD, McBryde K, Blowey D, Goldstein SL. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: The Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry. *Am J Kidney Dis* 2010;55:316-25.
64. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422-7.
65. Boyd JH, Forbes J, Nakada T-A, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* . 2011;39:259-65.
66. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* . 2010;6:107-15.
67. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997;277:301-6.
68. Kane-Gill SL, Kirisci L, Verrico MM, Rothschild JM. Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012;40:823-8.
69. Cox ZL, McCoy AB, Matheny ME, Bhave G, Peterson NB, Siew ED, Lewis J, Danciu I, Bian A, Shintani A, Ikizler TA, Neal EB, Peterson JF. Adverse drug events during AKI and its recovery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1070-8.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Fernando Lombi
Servicio de Nefrología,
Hospital Británico de Buenos Aires
Argentina.
Email: [fernandolombi @ gmail.com](mailto:fernandolombi@gmail.com)