



**Tolvaptan
en la poliquistosis
renal autosómica
dominante**

**Presentación
de la ASHUA**

**Resumen de la VIII
Jornada anual de la
AIRG España**

**Nefropatías
intersticiales
familiares**

**Nueva medicación
para la cistinosis**

**Nefropatías por
mutaciones en el
gen *HNF1b***

AIRG

España

Asociación para la información y la investigación de las enfermedades renales genéticas

La asociación para la información y la investigación de las enfermedades renales genéticas se creó en 2003 con los siguientes objetivos:

Informar sobre todos los aspectos relativos a las enfermedades renales genéticas y sus consecuencias en el organismo y en la vida de los pacientes, teniendo en cuenta los estudios y progresos realizados tanto en España como en el extranjero.

Ayudar a los pacientes y a sus familias ofreciéndoles un lugar de escucha y apoyo.

Apoyar, en la medida de lo posible, el desarrollo de todo tipo de investigación que tenga como finalidad luchar contra las causas y las consecuencias de las enfermedades renales genéticas.

Comité Científico:

Presidenta: Dra. Roser Torra, Fundació Puigvert, Barcelona.

Miembros: Dra. Gema Ariceta, Hospital Materno infantil Vall d'Hebron, Barcelona • Dra. Nadia Ayasreh, Fundació Puigvert, Barcelona • Dr. José Ballarín, Fundació Puigvert, Barcelona • Dr. J. Antonio Camacho, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona • Dr. Mario Espinosa, Hospital Reina Sofía, Córdoba • Dr. Alvaro Madrid, Hospital Materno infantil Valle Hebrón, Barcelona • Dr. Victor Martínez, Hospital Reina Sofía, Murcia • Dra. Isabel Martínez, Hospital de Galdakano, Vizcaya • Dra. Judith Martins, Hospital Universitario de Getafe, Madrid • Dra. Mercedes Navarro, Hospital Materno infantil La Paz, Madrid • Dr. Guillem Pintos, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona • Dr. José Carlos Rodríguez, Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria • Dr. Alberto Ortiz, Fundación Jiménez Díaz, Madrid • Dr. Santiago Mendizabal, Hospital Materno infantil La Fe, Valencia.

Junta Directiva:

Presidente: M. Carmen Caballero • **Vicepresidente:** Javier Casado • **Secretaria:** Lourdes Sanz • **Tesorero:** Naval Espasa • **Vocales:** Nuria Miranda, Luis Martínez, Angels Pelaò, Rosa María Segarés, Montserrat Bou, Josep Lluís Lliger • **Delegación en Madrid:** Sofía Guerra.

Diseño & maquetación: Irene Martos • Dirección de Arte: Anaïs Pont • Edición: BcnScience. S. L.

Índice

- 04 Editorial.
- 06 VIII Jornada anual de la AIRG España.
- 22 Tovalptan en la poliquistosis renal autosómica.
- 26 Nefropatías intersticiales familiares.
- 30 Nefropatía por mutaciones en el gen *HNF1b*.
- 38 ASHUA.
- 50 Nueva medicación para la cistinosis.
- 54 RenalTube: investigación en red y herramienta online para facilitar el diagnóstico clínico y genético de las tubulopatías primarias.
- 60 Preguntas y repuestas de los pacientes.



Nuevo.
Nuevo.



M. Carmen Caballero
Presidenta de la AIRG-E
Asociación para la información y las
investigaciones de las enfermedades
renales genéticas

VIII jornada anual de la AIRG España

Durante la VIII jornada anual de la AIRG-ESPAÑA (Barcelona, 17 de Noviembre de 2012), pudimos asistir a excelentes presentaciones a cargo de expertos en enfermedades hereditarias. En este número de Nefrogen hacemos un resumen de las ponencias presentadas.

PUNTO 1: ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS EN LA INFANCIA

La Dra. Gema Ariceta, del Hospital Maternoinfantil Vall d'Hebron nos habló de las causas más frecuentes de enfermedad renal en la infancia. Insistió en que las causas más frecuentes son malformaciones renales (riñones pequeños o riñones displásicos) con o sin problemas urológicos.



Dra. Gema Ariceta,
Hospital Materno-
infantil, Vall d'Hebron
(Barcelona)

Posteriormente se centró en otras causas de enfermedad renal de causa nefrológica.

Síndrome Nefrótico hereditario

Es un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracteriza por un aumento en la permeabilidad de la pared capilar de los glomerulos renales que provoca la presencia de niveles altos de proteína en la orina, niveles bajos de proteína en la sangre y aumento del colesterol. El síntoma más característico es la aparición de edemas acompañada de fallo renal progresivo. Estos edemas se manifiestan por hinchazón de las partes más sensibles como los párpados, los genitales y la barriga.

El más característico es el **síndrome nefrótico tipo finlandés**. Es un tipo muy grave de presentación prenatal o postnatal. Son niños que suelen nacer prematuros, con edemas generalizados, incluso con edema agudo de pulmón. Se trata de un síndrome nefrótico muy severo ya que se pierden muchas proteínas, llegando al fallo renal terminal generalmente en la primera infancia.

Otro tipo es el de **Denys-Drash**, también es un síndrome nefrótico congénito. Estos niños no nacen con tantos edemas por lo que el diagnóstico se suele retrasar un poco. Lo importante de este síndrome es que tiene un riesgo muy elevado de producir un tipo de tumor en el riñón denominado Wilms, este síndrome no vuelve aparecer tras el trasplante.

Otro es el **síndrome de Pierson** causado por la falta de una proteína que sujeta a la célula en la membrana. En este síndrome es característico que los niños tengan problemas oculares y que tengan unas pupilas especialmente pequeñas.

Todos los niños afectados por estos síndromes acabarán con insuficiencia renal, por lo que el trasplante mejora mucho el pronóstico y la calidad de vida de los niños en cuanto a desarrollo, inteligencia, etc.

Todos los niños afectados por estos síndromes acabarán con insuficiencia renal, por lo que el trasplante mejora mucho el pronóstico y la calidad de vida de los niños en cuanto a desarrollo, inteligencia, etc.

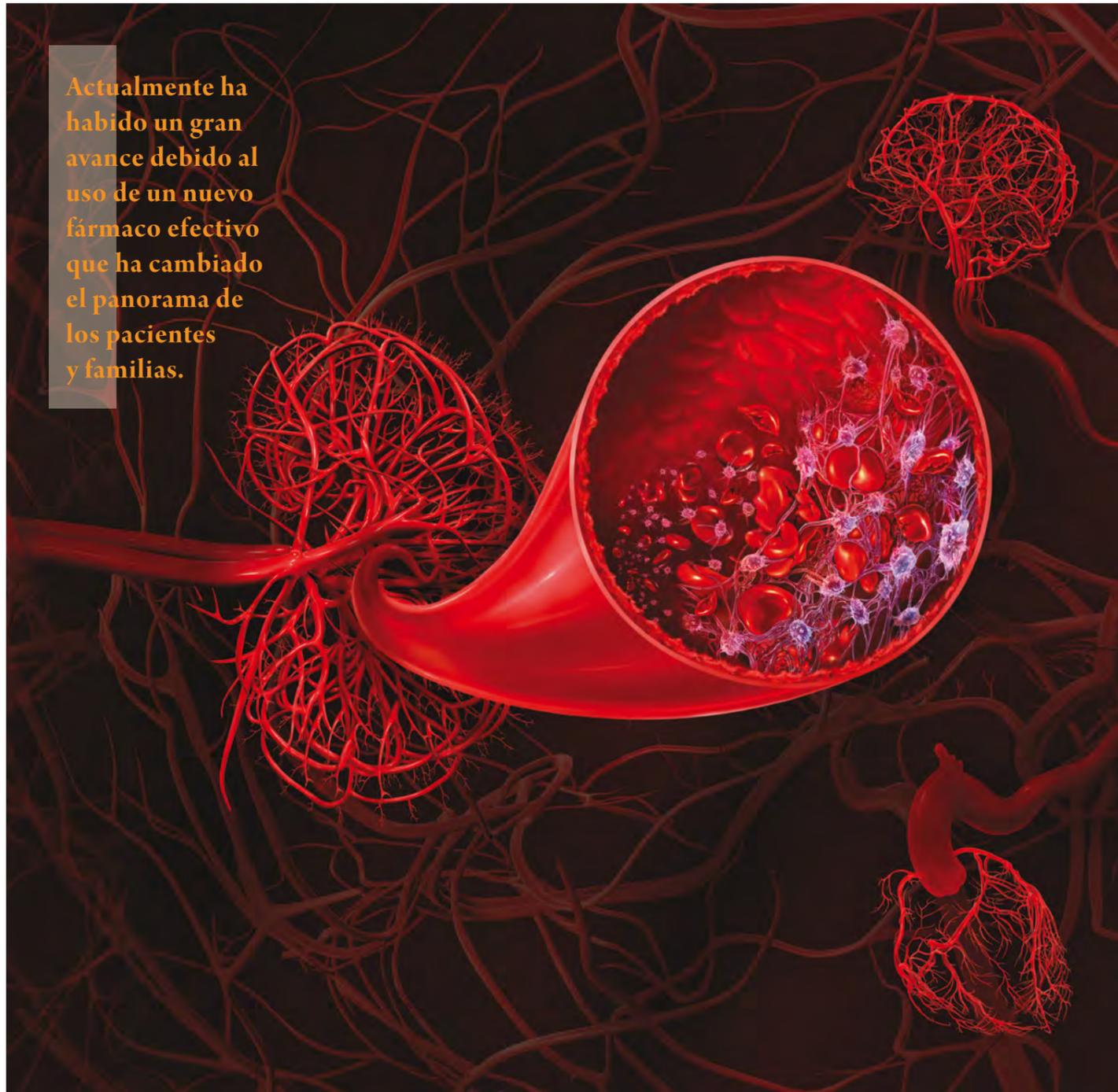
Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa)

En esta enfermedad los pacientes aparecen con **síndrome nefrítico**: sangre y proteínas en la orina, suelen tener hipertensión y tienen fallo renal agudo. También es habitual encontrar plaquetas bajas y anemia.

El SHUa es una forma rara dentro del síndrome hemolítico urémico (de causa sobretodo infecciosa), mucho menos conocida y con peor pronóstico. El 50% de los pacientes fallecen o llegan a insuficiencia renal terminal al año de la enfermedad, con riesgo de recidiva tras el trasplante.

Actualmente ha habido un gran avance debido al uso de un nuevo fármaco efectivo que ha cambiado el panorama de los pacientes y familias. **Si se administra de forma precoz, los pacientes pueden recuperar la función renal**, incluso si la enfermedad ha aparecido hace poco tiempo, algunos pacientes pueden salir de la diálisis. Este fármaco **también es útil para controlar la enfermedad tras el trasplante** y tiene escasos efectos secundarios (cierto riesgo de meningitis, por lo que se recomienda tratamiento antibiótico profiláctico).

Actualmente ha habido un gran avance debido al uso de un nuevo fármaco efectivo que ha cambiado el panorama de los pacientes y familias.



Tubulopatías

Es un grupo de enfermedades que se **caracteriza por lesión en los túbulos renales, estructura renal encargada del control de agua y sales**. Algunas de estas patologías pueden causar insuficiencia renal.

En general todas las tubulopatías suelen tener unos síntomas más o menos comunes. Los afectados **pueden producir grandes cantidades de orina durante la gestación**, causando gran cantidad de líquido amniótico, **suelen pesar poco y pueden nacer de forma prematura**. A los pocos meses de vida suele aparecer un cuadro de cansancio e irritabilidad, disminución del apetito, vómitos y diuresis abundante, por lo que acostumbran a beber grandes cantidades de agua. Puede haber alteraciones del crecimiento por alteraciones en la absorción renal de minerales.

La enfermedad de Dent

Se **caracteriza por la pérdida de un tipo especial de proteínas y de calcio**, produciendo calcificación de los riñones. Es de **afectación masculina**. En el adulto joven un porcentaje alto llega a insuficiencia renal terminal.

La cistinosis

Aunque **no es una enfermedad puramente renal, sus manifestaciones iniciales son renales**. Se produce un depósito de cristales en diferentes órganos. Es una enfermedad recesiva y rara (1 de cada 100.000 recién nacidos). Sin tratamiento, se manifiesta desde la infancia con una tubulopatía, y **con el tiempo van afectándose muchos más órganos**, con problemas endocrinos y oculares. Entre los 8 y 12 años los niños llegan a insuficiencia renal terminal.

Desde la utilización precoz de **la Cisteamina, ha mejorado la supervivencia renal**. Pero es un tratamiento con un alto porcentaje de intolerancias, hay que tomarlo cada 6 horas, el sabor y el olor son desagradables y muchos pacientes tienen problemas gástricos.

Hay un fármaco en fase de ensayo, con aparente mejoría de los efectos secundarios y de la tolerancia.

Es muy importante trabajar en todas las enfermedades en la transición a adultos, al igual que es muy importante que los pacientes se asocien para intentar que se beneficien de los avances.

PUNTO 2:

TRASPLANTE RENAL EN LAS ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS

La Dra. Carlota Fernández del Hospital Materno infantil La Paz (Madrid) hizo un resumen de las enfermedades hereditarias de presentación en la infancia.



Dra. Carlota Fernández, Hospital Materno infantil, La Paz (Madrid)

Las enfermedades renales hereditarias suponen el 24% de las causas de trasplante renal en la población pediátrica, siendo la más frecuente la nefronoptosis. En cambio, en la población adulta, la causa más frecuente de trasplante por enfermedad renal hereditaria, es la poliquistosis renal. En general, está aceptado que la supervivencia del injerto renal sea mayor cuando el trasplante es de donante vivo.

La Dra. Fernández nos planteó la siguiente cuestión: **¿Los pacientes que tienen una enfermedad renal hereditaria son candidatos a recibir un riñón de donante vivo? Y si lo son, ¿son además candidatos a recibir un riñón de donante vivo emparentado?**

Para responder a esta pregunta incidió en que hay que tener en cuenta el riesgo de que recurra la enfermedad o el riesgo de que el donante la pueda presentar en el futuro.

Las enfermedades renales hereditarias suponen el 24% de las causas de trasplante renal en la población pediátrica.

Poliquistosis Renal Autosómica Recessiva

Afecta a 1 de entre 20.000-40.000 niños nacidos vivos, de los cuales la mitad necesitaran un trasplante en la edad pediátrica.

No está contraindicada la donación de vivo ni de vivo emparentado. Los niños trasplantados tienen un problema a largo plazo por complicaciones hepáticas: a los 5 años las series indican una supervivencia similar al resto de trasplantados, pero a los 15 años la supervivencia del paciente y del injerto suelen ser menores.

Cistonisis

Es una enfermedad autosómica recesiva. Se caracteriza por una acumulación de cristales en el interior de las células, provocando la destrucción de las mismas, y que en último término acabarán afectando los órganos. Los trasplantes funcionan muy bien, pero a largo plazo van apareciendo complicaciones en el resto de órganos, por la propia enfermedad. Actualmente tiene tratamiento gracias a la cistamina.

Nefronoptosis

Es la que provoca mayor número de trasplantes en la edad pediátrica. Son frecuentes las manifestaciones extrarrenales.

No hay recurrencia de la enfermedad renal en el trasplante y hay muy buena supervivencia tanto del paciente como del injerto.

Poliquistosis autosómica dominante

No tiene trasplante renal en edad pediátrica, dado que es una enfermedad de presentación en la edad adulta. El trasplante tiene muy buena supervivencia tanto del paciente como del injerto.

Síndrome de Alport

Es una alteración que afecta a los riñones, oídos y ojos. En el trasplante de donante vivo emparentado no se recomienda que donen las mujeres antes de los 45 años, ya que la enfermedad puede aparecer más adelante. Esto es debido que, a diferencia de los hombres en que se les presentan síntomas de la enfermedad antes de los 20 años, en las mujeres puede aparecer mucho más tarde debido a una afectación mucho más leve. Trasplante similar a otras enfermedades.

Síndrome Hemolítico Urémico

En la forma típica no hay problema a la hora de trasplantar, pero en la forma atípica que son el 10% de los afectados están contraindicados los trasplantes de vivo, debido al alto riesgo de recidiva. Aunque el uso de Eculizumab puede cambiar esta contraindicación.

RESUMEN

En la mayoría de las enfermedades renales hereditarias el trasplante funciona igual que en las demás patologías.

Sin embargo, hay que recordar que en la mayoría de las enfermedades renales hereditarias hay manifestaciones extrarrenales que condicionan la supervivencia del paciente a largo plazo, aunque la supervivencia del injerto es exactamente la misma que en el resto.

PUNTO 3: PRESENTACIÓN DE LA ASHUA

Francisco Monfort, presidente de ASHUA en España nos explicó los orígenes de su asociación.

Nuestra asociación nace en base a la necesidad e inquietud de conocer más sobre esta enfermedad, así como el conocer la relación de este síndrome con otras enfermedades raras.

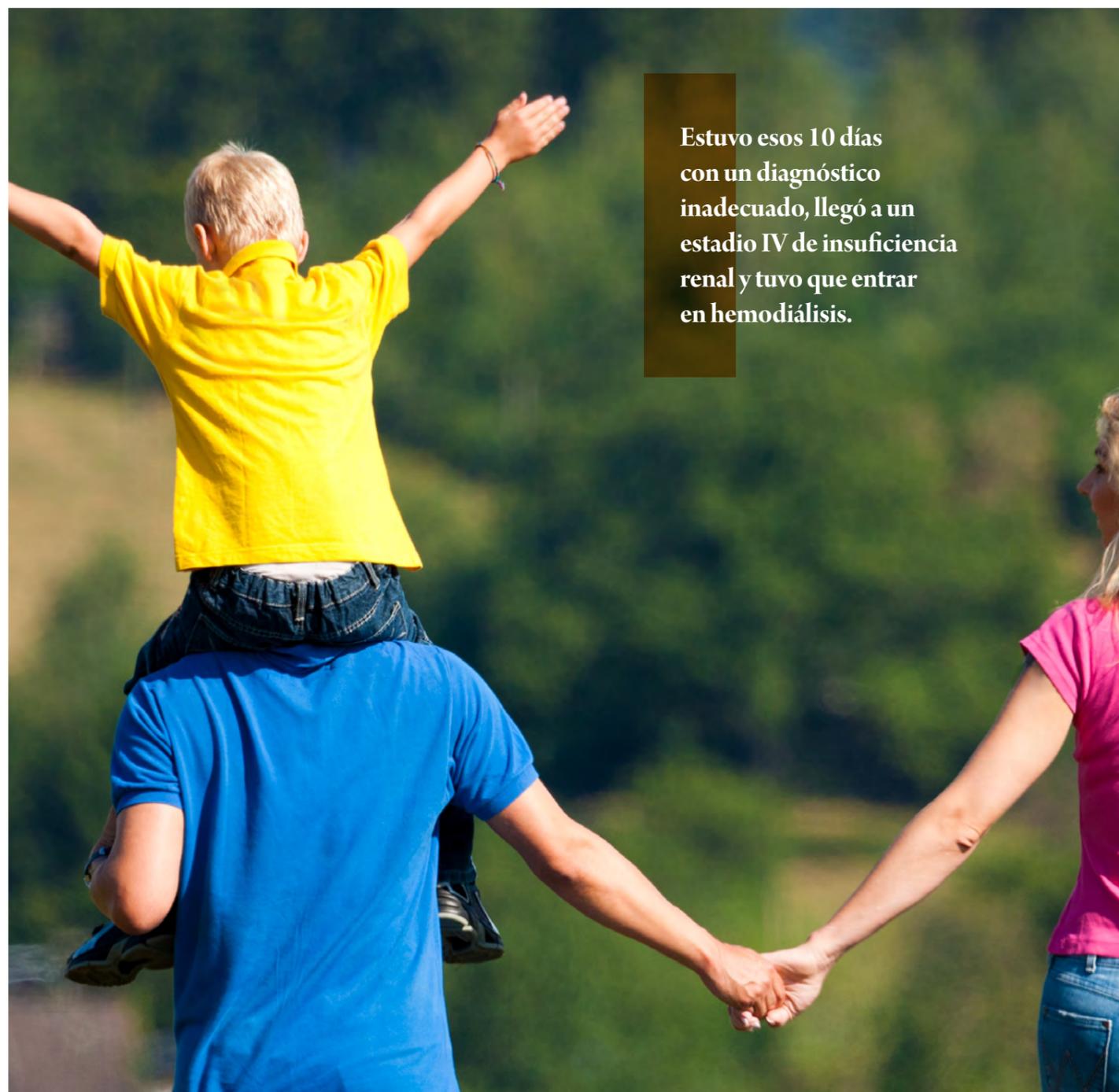


Francisco Monfort,
Presidente de ASHUA
España

El objetivo de la asociación es simplemente el estar en contacto con los profesionales de la investigación, doctores, con pacientes que sufran este síndrome o bien estén en riesgo, así como con otros profesionales que puedan aportar información y esperanza a cualquier enfermo.

La urgencia en el diagnóstico del síndrome, la eficacia de las últimas terapias desarrolladas, así como conocer cuál será el futuro y evolución de los trasplantes, son las bases de nuestra inquietud, y por tanto, nuestra voluntad de divulgar de forma correcta a cualquier familia que la pueda necesitar. Agradecemos la atención y comprensión que tantos profesionales por todo el mundo (España, Italia, Francia, Alemania, Austria, Reino Unido, Noruega, Canadá y USA) nos han prestado durante más de 4 años, donde el futuro aún no tenía fecha, y que gracias al gran esfuerzo de todos estos equipos, el futuro ya es presente, y está lleno de luz y esperanza.

El 19 de Septiembre de 2006, José contrajo una enfermedad rara llamada Síndrome Hemolítico Urémico Atípico. Se necesitaron 10 días y acudir a tres hospitales diferentes, hasta que los médicos descubrieron esta rara enfermedad.



Estuvo esos 10 días con un diagnóstico inadecuado, llegó a un estadio IV de insuficiencia renal y tuvo que entrar en hemodiálisis.

Estuvo esos 10 días con un diagnóstico inadecuado, llegó a un estadio IV de insuficiencia renal y tuvo que entrar en hemodiálisis.

Nadie nos dio suficiente información sobre esta enfermedad, y nunca recibimos respuestas a nuestras preguntas. Nunca se nos informó sobre la pérdida total de la función renal. Los médicos no nos hablaron sobre un trasplante de riñón, nunca se nos dijo que se iba a practicar una nefrectomía.

Después de ser sometido a hemodiálisis durante tres meses, todo el tiempo en el hospital, José se mantuvo estable y los médicos **autorizaron a José a volver a casa**, obviamente, para regresar al hospital cada dos días para las sesiones de hemodiálisis.

El único hospital en donde hacerse la hemodiálisis infantil es a 70 km de nuestra casa, y la ambulancia venía cada dos días (Martes, Jueves y Sábado). Nos recogía a las 7 de la mañana y luego regresábamos a casa a las 4 pm.

El 13 de Diciembre de 2006, los nefrólogos decidieron **practicar una binefrectomía**, porque tenía una presión arterial muy alta, y podría llegar a tener un ataque al corazón o quedarse ciego. 4 días antes de Navidad **le quitaron los dos riñones** y con ellos, parte de mi corazón. Y mi vida se fue también. Sólo tenía tres años y medio de edad y yo pensaba que era una pesadilla.

Después de un corto período de tiempo, tres meses aproximadamente, los médicos hicieron pruebas genéticas y **se descubrió que tenía mutaciones en la proteína del factor H**. ¿Qué significaba eso? En este momento, Mayo de 2007, los médicos dijeron que por ahora no había cura para esta enfermedad, sólo soporte, mantenerse en hemodiálisis.

La segunda mala noticia fue cuando los médicos nos explicaron que **no había posibilidad de trasplante de riñón sin recidiva** pero que se iban a arriesgar a hacerle un trasplante renal debido a su corta edad, de cualquier manera. Los médicos españoles consultaron con el equipo del Dr. Remuzzi (Instituto Mario Negri, en Bérgamo, Italia) a través del Hospital la Paz.

Debido a la información sobre esta nueva situación, mi esposo y yo decidimos ir a Italia y conseguir una cita con el Dr. Remuzzi, ya que se suponía que su equipo fue el que dio las directrices a los médicos españoles. El equipo del Dr. Remuzzi, siempre muy amable, al final de la reunión, nos comentó que en esta enfermedad y en tales situaciones, si la persona está en una situación estable, lo más conveniente es esperar a una mejor solución, y no correr ningún mínimo riesgo.

En ese momento, habían básicamente algunas opciones:

- La **primera** estaba aún en vías de **investigación** (genética).
- La **segunda** podría hacerse de inmediato, sin embargo los riesgos eran muy altos contra los beneficios que podrían obtenerse, se trataba de **un doble trasplante** hepatorenal.
- La **tercera**, y sin embargo, la ideal, **aún no estaba disponible**, sería hacer un trasplante de riñón con Soliris, pero debíamos de esperar hasta que se probara en el futuro y obtuviera la autorización legal para los niños de SHUa.

Esperamos durante 4 años: fuimos al Congreso de Innsbruck de HPN y aHUS (siglas en inglés) en el año 2010 para estudiar esta enfermedad, para conocer más casos. Nos unimos a la Fundación Americana de aHUS. Estamos en contacto con varios nefrólogos desde Estados Unidos a Alemania y desde el primer momento entendimos que Soliris era la mejor solución para nuestro hijo.

Hemos luchado por esta solución. Somos conscientes de otras soluciones en el futuro.

Durante esos años, **José siempre ha ido a la escuela, ha superado las pruebas**, y lo más grande de todo es, que ha mantenido durante 50 meses el mismo catéter en el cuello, desde Noviembre de 2006 hasta tres meses después del trasplante de riñón, en Diciembre de 2010.

Su primera dosis de Soliris fue el 24 de Septiembre de 2010 y al mismo tiempo, el trasplante de riñón. Su vida ha cambiado, también la nuestra y la de toda la familia. Ahora nuestra vida se ve diferente a antes, con más alegría, y los valores de las cosas, así como su importancia. Nos ha cambiado totalmente.

Desde lo más profundo de nuestro corazón agradecemos a todos los equipos (españoles, italianos, austríacos, alemanes, canadienses, franceses y norteamericanos), a quienes siempre nos trataron de la manera más amable y cortés, y han tenido los mejores consejos para nosotros.

Toda esta experiencia es la base firme por la que se crea ASHUA, y hoy es una fuente de información tanto para pacientes como para los profesionales. Pero sobre todo, un punto de encuentro para todos, para seguir avanzando juntos y evitar más pérdidas.

El objetivo de la asociación es estar en contacto con los profesionales de la investigación, doctores y pacientes que sufran este síndrome o bien estén en riesgo.

PUNTO 4: ACTUALIZACIÓN EN LOS TRATAMIENTOS DE LAS ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS

La Dra. Roser Torra, de la Fundació Puigvert (Barcelona) hizo una actualización de tratamientos de las enfermedades renales hereditarias.

Enfermedades sin tratamiento específico **Tolvaptan**



Dra. Roser Torra,
Fundació Puigvert
(Barcelona)

Poliquistosis renal autosómica dominante

La **PQRAD** no es una enfermedad rara, ya que su prevalencia es de 1/800, lo que supone 8.000 casos en Cataluña o 50.000 en España. Se conocen los elementos alterados de la célula poliquistica, que pueden entenderse como dianas terapéuticas para posibles fármacos. Es una enfermedad lenta, donde la función renal se mantiene hasta que el parénquima renal queda totalmente ocupado por quistes. Estos tienen un crecimiento continuo, exponencial y constante. El volumen renal es un buen predictor de insuficiencia renal, pero la FDA (Food and Drug Administration) no lo admite como marcador en los ensayos, ya que se prefiere una mejora evidente en la calidad de vida.

La PQRAD no es una enfermedad rara. Su prevalencia es de 1/800.

El pasado 3 de noviembre se hizo público en el Congreso Americano de Nefrología y en la revista New England el resultado del ensayo sobre el Tolvaptan. **El objetivo de este medicamento es la regulación de los receptores de la vasopresina**, una hormona que controla el AMP cíclico, relacionado directamente con la proliferación quística.

El ensayo se realizó con 1.500 pacientes de todo el mundo, a doble ciego, durante 3 años, dando el fármaco a 2 de cada 3 y placebo al tercero, aconsejando ingerir abundante agua para disimular un efecto evidente del fármaco. Los pacientes fueron seguidos con analíticas, control de la tensión y resonancias magnéticas, para controlar el volumen renal. Se controló el dolor, la hipertensión y la albúmina.

Se comprobó que, aún manteniéndose el crecimiento de los quistes, éste se ralentiza. No se observó deterioro de la función renal y se redujo el dolor, ya que éste va relacionado al volumen renal.

Como efectos secundarios se observaron un aumento notable del volumen de orina, nicturia, poliuria, dolor de cabeza, diarrea y alguna alteración de enzimas hepáticas. No se describieron efectos secundarios graves.



La PQRAD es una enfermedad lenta, donde la función renal se mantiene hasta que el parénquima renal queda totalmente ocupado por quistes.

No se observaron mejorías en el manejo de la hipertensión, ni variaciones en la pérdida de proteína por la orina. Su efecto en la función renal es moderado con 3 años de seguimiento.

Se ha hecho una extensión del estudio por dos años más, suministrando el fármaco a todos los participantes, para estudiar efectos a largo plazo.

Resultó muy interesante ver como en **el grupo placebo, que se trató con gran cantidad de ingesta de agua, también se observó una mejoría en la progresión de los quistes.** Se dedujo que la elevada ingesta hídrica suprimiría el efecto de la hormona antidiurética, con efecto semejante al Tolvaptan.

Octeotide

El Octeotide disminuye también la acción del AMP cíclico pero, a diferencia del Tolvaptán, tiene más efectos a nivel hepático. Tiene muy buena seguridad y hace años que se emplea en forma de inyección intramuscular una vez al mes, como uso compasivo en casos excepcionales.

Rapamicina y everolimus

Después de varios ensayos, se han descartado para el tratamiento de la poliquistosis hepatorenal.

Triptolide

Se trata de una hierba china. Se está realizando un estudio que acabó en 2013 y se está a la espera de los resultados.

Estudio Halt

Se trata de un estudio que trata de corroborar hasta qué punto los antihipertensivos tipo IECA y ARAII son efectivos frenando la progresión de la enfermedad. Se trata de un estudio realizado mediante un control muy estricto de las dosis y es a largo plazo.

Bosutinib

Es muy agresivo con efectos secundarios muy importantes.

CONCLUSIONES DE LA VIII JORNADA ANUAL DE LA AIRG ESPAÑA

La Dra. Torra enfatizó que la poliquistosis renal autosómica dominante es una enfermedad que debería tratarse de forma precoz.

“El fármaco ideal debería ser no tóxico, oral, con un mecanismo de acción conocido, que actuara sobre distintas dianas terapéuticas, con un efecto fácilmente medible, utilizable desde la infancia a largo plazo, que cubriera las manifestaciones extrarrenales y que fuera económico.”

Hoy en día hay mucha gente trabajando en este tema y se espera para el otoño de 2013 una resolución de la FDA sobre el tolvaptan.

Poliquistosis hepática

Es más prevalente en el sexo femenino. Se recomienda evitar los tratamientos hormonales y la cafeína. Se están estudiando los análogos de la somatostatina. Hay algunas alternativas quirúrgicas pero son complejas.

Alport

Por ahora se está realizando un estudio multicéntrico sobre la acción de IECA y ARAII en la ralentización de la enfermedad.

Enfermedades con tratamiento específico

Fabry

Existen ya dos fármacos que suministran la enzima que ocasiona el problema. Se trata de una proteína mal plegada. Gracias al uso de chaperonas, moléculas muy pequeñas que se unen a la enzima, se consigue su estabilización, la reducción de la acumulación y la regulación de su suministro.

Esclerosis tuberosa

Se trata de una enfermedad autosómica dominante, con un 60% de padres no afectados y con una prevalencia de 1/6000. Presenta dos genes afectados, cuya consecuencia renal es la aparición de tumores benignos sangrantes.

Se han realizado ensayos con rapamicina que presenta una evolución espectacular en seis meses con algunos efectos secundarios (llagas en la boca, proteinuria y colesterol alto). Novartis está efectuando un estudio con el everolimus sobre 118 pacientes.

Cistinosis

Se está realizando un estudio cisteamina de liberación retardada y se ha observado que los niveles de cistina se mantienen. El estudio concluirá en el primer trimestre de 2013.

No hay que olvidar, remarcó la Dra. Torra, que una vez que un ensayo concluye, el proceso de aprobación es lento. Primero lo han de aprobar las autoridades internacionales, luego las nacionales y por último se ha de aprobar su precio.

Esto, evidentemente, no es final, ni tan siquiera el principio del final, pero sí, tal vez, el final del principio.

DIETA EN LA INSUFICIENCIA RENAL

Sandra Peña, enfermera de la Fundación Puigvert habló de la dieta recomendada en la insuficiencia renal crónica.



Sandra Peña, enfermera de la Fundació Puigvert (Barcelona)

Insistió en que la dieta depende de cada persona y de la fase de la insuficiencia renal en la que se encuentre. Los objetivos fundamentales son conservar la salud, favorecer la curación y evitar o ralentizar la progresión de las enfermedades. Una buena dieta debe ser suficiente, completa, adaptada y adecuada a cada momento de la vida. Un alimento es todo sólido o líquido que puede ser utilizado para el consumo humano, compuesto de una serie de nutrientes, que son sustancias que contienen estos alimentos y que el organismo emplea para obtener energía, construir o reparar sus estructuras.

Una dieta específica sólo se da en estadios avanzados de la enfermedad, previa o durante la diálisis.

Principales nutrientes:

- Los **hidratos de carbono** son una fuente de energía (55 a 70 % de calorías). Los simples se absorben rápido, elevan de inmediato la glucosa y sus excedentes se transforman en grasas (bollería, pastelería, azúcar, miel). Los complejos son más lentos y no producen tanta energía ni grasas (pasta, verduras, legumbres, arroz, patata).
- Las **grasas** son nutrientes energéticos. Un exceso de consumo se asocia a problemas cardiovasculares, como la arteriosclerosis.
- Las **proteínas** contribuyen en la formación de estructuras corporales. Aportan de un 10 a un 15% de las calorías y están compuestas por 22 aminoácidos, 10 de ellos esenciales. Los alimentos, según el número de aminoácidos que proporcionan, se consideran con un valor biológico alto (carne) o bajo (vegetal). La complementariedad de alimentos de bajo valor biológico puede constituir al mezclarse un producto de alto valor (legumbres + arroz). Una ingesta adecuada es de 0,8 gr/ kg día, es decir, una persona de 60 kg debería comer 48 gr de proteína diarias. Se suele recomendar 120 gr de carne o de 160 gr de pescado al día.
- Las **vitaminas** son reguladoras e imprescindibles para el funcionamiento del organismo.
- Los **minerales** son muy numerosos y están presentes en todos los alimentos (sodio, potasio, fósforo, etc.).
- El **agua** es muy importante y forma parte de todos los alimentos. No aporta calorías.

Recalcó que una dieta específica sólo se da en estadios avanzados de la enfermedad, previa o durante la diálisis. Cuando el riñón no cumple todas sus funciones, se han de controlar algunos alimentos, ya que si no pueden ser eliminados, se acumularán en la sangre hasta alcanzar niveles peligrosos para la salud. En prediálisis se ha de retrasar la progresión de la insuficiencia, evitar la toxicidad urémica y controlar los niveles de potasio y fósforo. En diálisis, además, se habrá de cuidar la ganancia de peso entre diálisis.

Las **recomendaciones generales** que dio fueron:

- Convendría **reducir la sal** o eliminarla de la dieta. Los diez alimentos con más alto contenido en sal son: pan y bollos, embutido y fiambre, pizza, aves y animales de granja, sopa, sándwich y hamburguesa, queso, platos combinados, pasta y patata.
- **Reducir** el consumo de las **grasas animales** y aumentar el de las vegetales.
- **Reducir** y controlar los alimentos muy ricos en **fósforo y potasio**. Un exceso de fósforo produce alteraciones óseas, hiperparatiroidismo, picor, dolor articular, enrojecimiento de ojos y calcificación de los órganos. El fósforo se encuentra en las proteínas y por ello se ha de restringir o limitar: yema de huevo, pan, frutos secos, chocolate, vísceras, refrescos, pescado en conserva, marisco, comida procesada y lácteos. Por su parte, el exceso de potasio produce hormigueo en músculos, pesadez en las piernas y alteración del ritmo cardíaco. Consejos prácticos para reducir el potasio, en verduras, sumergirlas de 6 a 8 horas en agua en trozos pequeños, hervirlas unos minutos en abundante agua, luego desechar el agua y volver a cocer. En legumbres y hortalizas es igual, pero sumergiéndolas de 8 a 12 horas. No reutilizar el caldo de cocción de las verduras, no usar sal de régimen ni verduras en conserva. Dos pie-

zas de fruta al día. La fruta cocida o en almíbar tiene la mitad de potasio. Frutas con más potasio: aguacate, plátano, uva y cereza. Con menos: manzana, pera, fruta en almíbar, melocotón, sandía, piña y fresa.

Las diferencias de consumos entre las fases de prediálisis y diálisis:

- Proteínas, en prediálisis 36 gr (90 gr de carne o 120 gr de pescado) y en diálisis 66 gr (165 gr de carne o 220 gr de pescado)
- Ingesta hídrica, en diálisis se restringe en función de la diuresis residual, si no se orina son 500 ml más 750 ml, si se orina, entonces será la cantidad que se orine más 500 ml.

En caso de trasplante la dieta debe ser equilibrada, evitando el sobrepeso, la ingesta de grasas y el consumo de sal.



Somos lo que comemos y nuestra dieta debe ser equilibrada, sin abusar de ningún nutriente.

AIRG-EUROPA Y FEDERG

En su ponencia Daniel Renault, presidente de la AIRG-France, nos habló de los objetivos que tiene su asociación tanto en ámbito estatal como a nivel europeo.



Daniel Renault,
Presidente de la
AIRG-France

FEDERG es la Federación Europea de asociaciones de pacientes afectados por Enfermedades Renales Genéticas. Surgió en 2012 con el soporte de la EDTA, de EURORDIS y de la EPNA.

La intención es unir a todas las asociaciones nacionales dentro del ámbito europeo.

Las enfermedades renales genéticas (ERG) constituyen un 10% de los pacientes con tratamiento de diálisis o de sustitución y un 0,2% del presupuesto sanitario. Estas enfermedades no solo tienen consecuencias clínicas, sino también un claro impacto en la calidad de vida y en los embarazos.

¿Por qué a nivel europeo?

Las asociaciones nacionales presentan límites para plantearse la investigación, los ensayos clínicos o para presionar a la administración. Por otro lado, es a nivel europeo donde se regula la inversión en investigación, se desarrolla el conocimiento científico y se ofrecen los apoyos administrativos. Para las enfermedades raras es preciso organizarse a nivel internacional.

“FEDERG basa su valor en la solidaridad entre pacientes afectados por las diferentes ERG. Somos fuertes por ser más pacientes, pero también por cubrir más enfermedades (10% de las enfermedades renales crónicas), lo que aumenta el interés de la administración y facilita el acceso a recursos económicos, a las reuniones científicas y a tratar de concentrar los medios disponibles. En época de crisis económica, el agruparnos nos fortalece y nos protege de las políticas de austeridad”, insistió.

Las motivaciones de FEDERG son dar a conocer mejor estas enfermedades, colaborar con los nefrólogos, solicitar ayudas de los fondos europeos, apoyar la implantación de asociaciones donde aún no existen, fomentar la solidaridad entre las asociaciones y compartir costes. El objetivo es mejorar la sanidad y la calidad de vida de los afectados. La misión se resume en informar a los pacientes, apoyar la investigación, favorecer la creación de asociaciones y representarlas en el ámbito europeo.

Web de FEDERG: <http://federg2012.wordpress.com/>

Hay que trabajar y tener presencia. Si no luchamos, el futuro no nos será favorable.

AIRG

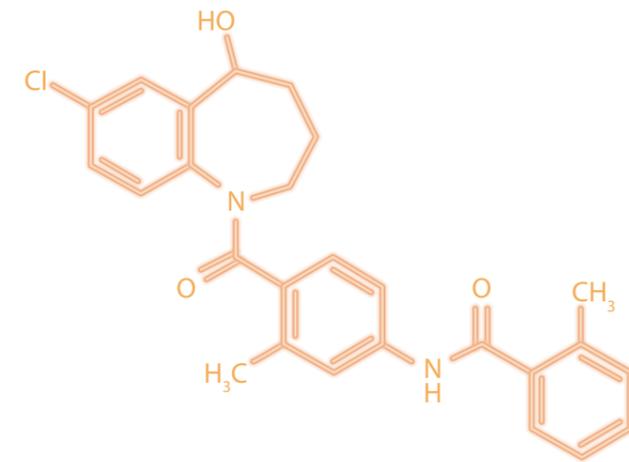
FEDERG

AIRG
España

Tolvaptan en la poliquistosis renal autosómica dominante

En la reunión anual de la American Society of Nephrology y, simultáneamente, en un artículo publicado en el New England Journal of Medicine, un grupo de investigadores dirigidos por el Dr. Vicente Torres, de la Clínica Mayo, han presentado los resultados del ensayo clínico *Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Outcomes (TEMPO)*.

El Tolvaptan, un fármaco desarrollado por Otsuka Pharmaceuticals, bloquea el enlace entre la hormona vasopresina y su receptor en el riñón. La vasopresina provoca la producción en el riñón de la molécula *cyclic Adenosine MonoPhosphate (cAMP)*. Hay una fundada sospecha de que el cAMP acelera la progresión de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD) estimulando la proliferación celular y la secreción de fluido en los quistes. Por todo ello, se espera que el Tolvaptan, al disminuir la producción renal de cAMP, ralentice la progresión de la PQRAD.



En el estudio TEMPO, 1.400 pacientes de todo el mundo fueron tratados aleatoriamente con placebo o Tolvaptan durante 3 años. Cada uno de ellos ha tenido un seguimiento periódico de la función y el volumen renal (mediante Resonancia Magnética), entre otros análisis clínicos. **El Tolvaptan ha ralentizado el crecimiento de los riñones poliquísticos y el deterioro de la función renal, así como el dolor asociado.** Los pacientes tratados con Tolvaptan han mostrado efectos secundarios relacionados con el incremento de la producción de orina y algunas alteraciones en los análisis hepáticos. Los pacientes tratados con placebo han mostrado más efectos adversos relacionados con los problemas de la PQRAD.

Aunque el Tolvaptan ya fue aprobado como tratamiento para otras enfermedades, las dosis de Tolvaptan suministradas en el ensayo TEMPO fueron significativamente superiores a las usadas en los estudios previos para otras enfermedades. Además los pacientes de PQRAD constituyen un grupo específico entre la población general. Por ello, y hasta que la FDA y la EMA no lo aprueben, puede ser peligroso tomar Tolvaptan como tratamiento para la PQRAD.

Todo ello no puede hacernos olvidar de que este es un gran paso para los pacientes con PQRAD. **Esta es la primera ocasión en que un fármaco específicamente concebido para alterar la progresión de la PQRAD en humanos ha mostrado ser beneficioso.**

Hasta que la FDA y la EMA no lo aprueben, puede ser peligroso tomar Tolvaptan como tratamiento para la PQRAD.

ALGUNAS PREGUNTAS HABITUALES

¿Va a aprobar la FDA (Agencia Estadounidense del Medicamento) el Tolvaptan como tratamiento para la PQRAD?

La FDA está revisando a fondo todos los datos presentados por Otsuka (fundamentalmente los del ensayo TEMPO), para confirmar los riesgos y beneficios relativos al uso del Tolvaptan en este tratamiento.

Se desconoce en estos momentos si la FDA lo aprobará o no.

¿Qué efectos secundarios produce el Tolvaptan?

En base a anteriores estudios realizados con el Tolvaptan para el tratamiento de otras enfermedades, los pacientes que tomen Tolvaptan pueden experimentar sed y una necesidad frecuente de orinar. Los pacientes que en el estudio TEMPO recibieron Tolvaptan han manifestado efectos secundarios relacionados con un incremento de la producción de orina y algunas alteraciones en los análisis hepáticos; los pacientes que recibieron placebo presentaron más efectos adversos relacionados con la PQRAD. La existencia de otros efectos secundarios, aparte de los manifestados en el estudio TEMPO, se pondrán de relieve en la revisión conjunta entre la FDA y Otsuka de los datos obtenidos en este estudio.

¿Mi médico puede prescribir ya Tolvaptan?

El Tolvaptan ya fue aprobado para el tratamiento de otras enfermedades, pero no ha sido aún evaluado por la FDA, y demás organismos, para su uso en la PQRAD. Es muy importante que quede claro que las dosis de Tolvaptan empleadas en el estudio TEMPO fueron significativamente más altas que las empleadas en los tratamientos ya conocidos.

Además, los pacientes de PQRAD constituyen un tipo específico y los médicos que los tratan tienen muy poca o ninguna experiencia en el uso de este tratamiento en su consulta. Así pues, y hasta que la FDA/EMA apruebe el fármaco, debe considerarse peligroso el consumo de Tolvaptan para el tratamiento de la PQRAD. Por otro lado, y si bien el Tolvaptan ya está a la venta, su precio es muy elevado.



Los pacientes que en el estudio TEMPO recibieron Tolvaptan han manifestado efectos secundarios relacionados con un incremento de la producción de orina y algunas alteraciones en los análisis hepáticos.

Nefropatías intersticiales familiares

Se engloban dentro de esta denominación las patologías del riñón que afectan al intersticio, parte del riñón encargada del sustento de los glomérulos, túbulos y vasos.

Se trata de entidades poco frecuentes y en muchas ocasiones infradiagnosticadas por la gran variabilidad de presentación. La mayoría tienen una causa no genética como las secundarias a tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos, algunas hierbas chinas, plomo, infecciones de orina crónicas,

patologías urológicas crónicas (infecciones de orina de repetición, litiasis renales crónicas). Hay una minoría que tiene una causa genética por lo que varios miembros de una misma familia pueden estar afectados.

La forma de herencia es variable en función del gen mutado, hay formas de herencia autosómica dominante (padre o madre enfermo, 50% hijos afectados) y formas de herencia autosómica recesiva (padres sanos, 25% hijos afectados, 50% hijos sanos, 25% hijos portadores).

Las nefropatías intersticiales de origen genético descritas hasta el momento son: la enfermedad quística medular o hiperuricemia familiar juvenil, la nefronoptosis, la enfermedad por mutación de *HNF1b* y la enfermedad por mutación del gen *REN*.

Las nefropatías intersticiales de origen genético descritas hasta el momento son:

La enfermedad quística medular o hiperuricemia familiar juvenil. Los genes que causan la enfermedad se han localizado en el cromosoma 1 (*MCKD1*) y el cromosoma 16 (*MCKD2*). El primer gen no ha sido aún identificado, pero el gen causante de la *MCKD2* es el gen *UMOD* que codifica para la proteína uromodulina o proteína de Tamm-Horsfall.

La nefronoptosis (se conocen 9 subtipos, en función del gen mutado) de presentación en la

infancia-juventud. Suele haber clínica extrarrenal (afectación ocular, fibrosis hepática...) en función del subtipo.

La enfermedad por mutación de *HNF1b*, que es un regulador de diferentes genes, se caracteriza por diferentes tipos de malformación renal congénita e insuficiencia renal muy variable.

Enfermedad por mutación del gen *REN*. Es una enfermedad muy rara, con muy pocos casos descritos en la literatura. Característicamente los pacientes afectados presentan anemia importante además de las características comunes de las nefropatías intersticiales.

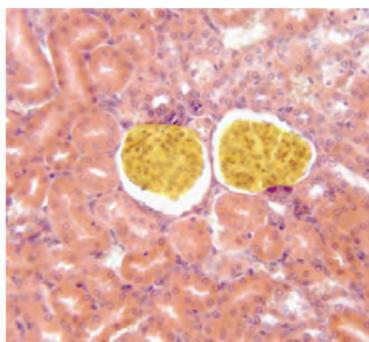
Clínicamente, las nefropatías intersticiales crónicas se caracterizan por insuficiencia renal de muy lenta evolución (se ha estimado el declive del filtrado glomerular en 1,5-3 ml/min por año), con llegada a fases terminales de la enfermedad renal muy variable pero habitualmente en edad adulta, exceptuando la nefronoptosis, que se presenta característicamente en la edad infantil.

Son enfermedades que con frecuencia alteran la capacidad del riñón de concentrar orina por lo que suelen ocasionar poliuria (diuresis abundante) y polidipsia (aumento de la sed). En al-

gunas de ellas hay hiperuricemia (niveles de ácido úrico elevado en sangre) desde la juventud causando en ocasiones crisis de gota. Es infrecuente la hipertensión hasta fases avanzadas.

Típicamente el sedimento de orina es normal, solo en fases avanzadas puede aparecer un cierto grado de proteinuria y/o microhematuria. Ecográficamente pueden verse desde riñones normales a quistes aislados o incluso malformaciones renales importantes, en función de la enfermedad.

La **biopsia renal** es muy inespecífica. Puede observarse fibrosis intersticial, atrofia tubular y en fases avanzadas glomerulosclerosis.



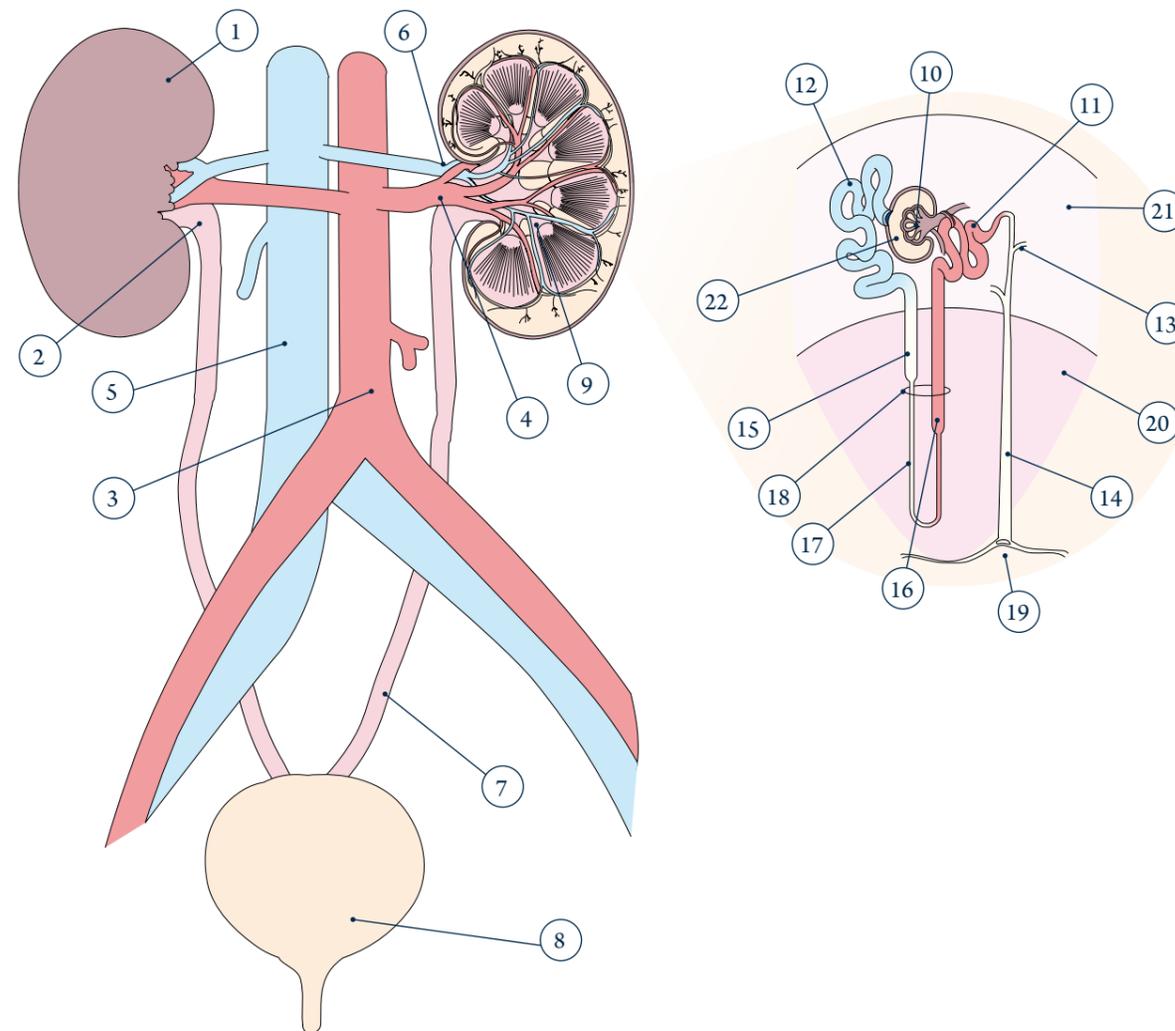
Biopsia del riñón

Actualmente puede realizarse el **diagnóstico genético** de muchas de estas entidades, permitiendo el estudio para trasplante renal de donante vivo, diagnóstico presintomático y opciones reproductivas seguras.

No existe un **tratamiento** específico para estas enfermedades.

Se recomiendan medidas generales como evitar el consumo de antiinflamatorios no esteroideos o tratamiento con alopurinol en caso de hiperuricemia. Se recomienda el control periódico con el nefrólogo.

Los avances en la investigación de estas enfermedades está permitiendo un mejor diagnóstico y por lo consiguiente un mejor seguimiento clínico de los pacientes.



- ① Riñón
- ② Pelvis renal
- ③ Ateria aorta
- ④ Arteria renal
- ⑤ Vena cava inferior
- ⑥ Vena renal
- ⑦ Uréter
- ⑧ Vejiga
- ⑨ Cáliz renal
- ⑩ Glomérulo
- ⑪ Túbulo contorneado distal

- ⑫ Túbulo contorneado proximal
- ⑬ Túbulo colector de una nefrona adyacente
- ⑭ Conductor colector
- ⑮ Parte gruesa descendente del asa de Henle
- ⑯ Parte gruesa ascendente del asa de Henle
- ⑰ Parte delgada del asa de Henle
- ⑱ Asa de Henle
- ⑲ Papila
- ⑳ Médula
- ㉑ Corteza
- ㉒ Cápsula de Bowman

	Tipo de herencia	Características
EQM o hiperuricemia familiar juvenil	AD	ERC adolescente Diálisis: 40-70 años Tipo 1: 40ª y Tipo 2: 60ª Hiperuricemia y/o crisis gotosas desde la juventud
Nefronoptosis	AR	ERC niños. Causa más frecuente de ERCT en la infancia Diálisis: 13-15 años Tipo 2 o infantil : 1-3 años Afectación extrarrenal variable
Mutación HNF1b	AD	Malformaciones renales congénitas. Enfermedad renal de progresión muy variable, en ocasiones hiperuricemia e hipomagnesemia. Afectación extrarrenal: Diabetes tipo MODY, malformaciones genitales.
Mutación gen REN	AD	Enfermedad renal de lenta progresión. Anemia desproporcionada al grado de insuficiencia renal

Nefropatía por mutaciones en el gen *HNF1b*

INTRODUCCIÓN

El gen *HNF1b* codifica información para la síntesis del factor hepatocitario nuclear 1b, que es un factor de transcripción involucrado en la organogénesis, esto es, la formación de los órganos durante el periodo embrionario. En estudios experimentales en animales, se ha visto que participa en el desarrollo de hígado, páncreas, riñones, gónadas, pulmones e intestino.

Este factor fue descrito por primera vez al estudiarse ciertos subtipos diabetes MODY (*maturity onset diabetes of the youth*), un grupo especial de diabetes de origen genético que afecta a personas jóvenes, puesto que mutaciones en dicho factor pueden provocarla.



Posteriormente se descubrió que muchos de los pacientes que tenían este tipo de diabetes, además padecían enfermedad renal no claramente relacionada con nefropatía diabética, por lo que se empezó a sospechar un origen genético de la misma. Las actuales técnicas de diagnóstico molecular han permitido descubrir mutaciones en el gen *HNF1b* en niños y adultos con enfermedad renal de estas características.

La nefropatía por mutaciones *HNF1b* se puede considerar una nefropatía intersticial crónica, y

como tal, cursa con insuficiencia renal de lenta progresión y escasa pérdida de proteínas por la orina. A diferencia de otras enfermedades renales, no suele producir hipertensión. Algunos datos característicos de la enfermedad son la posibilidad de que existan anomalías ecográficas de los riñones (quistes, malformaciones) y alteraciones analíticas como hiperuricemia, hipomagnesemia. Aunque no siempre existen, la presencia de diabetes juvenil y malformaciones genitourinarias deben hacer sospechar el diagnóstico.

Existe un gran porcentaje de casos en los que la mutación es de nueva aparición en la familia, esto hace que el diagnóstico sea complicado, especialmente en los adultos.

CARACTERÍSTICAS

La nefropatía *HNF1b* es una enfermedad renal de **origen genético**. Las mutaciones en el gen *HNF1b* se transmiten de forma autosómica dominante, lo que significa que los descendientes de un miembro afectado tienen un 50% de probabilidad de heredar la enfermedad. Sin embargo, **que un individuo tenga la mutación no implica que alguno de sus progenitores forzosamente deba padecerla**, ya que se ha demostrado que existe un gran porcentaje de casos en los que la mutación es “*de novo*”, esto es, de nueva aparición en la familia. Esta última particularidad hace que el diagnóstico sea complicado, especialmente en los adultos.

La enfermedad puede diagnosticarse tanto en niños como en adultos. En el caso de los niños, la sospecha viene dada por técnicas de imagen, ya que la mayoría de casos diagnosticados hasta la fecha presentan alteraciones ecográficas de los riñones (riñones hiperecogénicos, presencia de quistes, hipoplasia renal, riñones en herradura) y siempre habiendo descartado otras patologías de mayor prevalencia y gravedad como puede ser la poliquistosis renal autosómica recesiva. Estos hallazgos ecográficos se pueden encontrar incluso antes de que el niño nazca, en

el último trimestre del embarazo. El grado de afectación en la función renal al nacimiento es variable, pudiendo oscilar entre la normalidad o la insuficiencia renal grave, aunque lo más frecuente es que exista un deterioro leve con progresión lenta.

En los adultos, esta patología puede ser mucho más complicada de diagnosticar. Las pruebas de imagen no son tan sugestivas como en los neonatos, puesto que hay pacientes que pueden presentar riñones normales en la ecografía, aunque lo más frecuente es la presencia de quistes. En este último caso es obligado realizar un despiñaje de poliquistosis renal autosómica dominante.

Los pacientes suelen presentar insuficiencia renal leve o moderada, con una evolución lenta, de modo que pueden tardar muchos años en llegar a hemodiálisis, o no necesitarla a lo largo de su vida. No obstante, la progresión de la enfermedad está muy influenciada por la existencia de otros factores que puedan acelerarla, como son la presencia de hipertensión esencial, diabetes, obesidad.

A diferencia de otras patologías renales que afectan a los glomérulos, la nefropatía *HNF1b* se comporta

como una enfermedad que afecta al intersticio, y como sucede en estos casos, la proteinuria es mínima y es raro que exista hipertensión de causa renal. No obstante, ésta puede aparecer cuando la insuficiencia renal es avanzada. En los controles bioquímicos rutinarios pueden encontrarse alteraciones analíticas características, como son la presencia de hiperuricemia desproporcionada al grado de insuficiencia renal y niveles bajos de magnesio en sangre con eliminación de magnesio urinario elevada.

La presencia de diabetes no es constante. En caso de existir, suele ser diabetes de inicio a edades tempranas, y generalmente con más miembros jóvenes de la familia afectados por ella. En las mujeres puede ser diabetes gestacional. En algunos casos se ha encontrado alteración en el perfil de enzimas hepáticas, aunque sin evidencia de enfermedad hepática.

Finalmente, **algunos pacientes pueden presentar malformaciones genitourinarias**, aunque éstas son muy poco frecuentes. Los casos descritos incluyen malformaciones uterinas (útero bicorne o útero rudimentario), ausencia de uno o dos ovarios o megauréteres.

Aspectos diferenciales

- Origen genético.
- Transmisión de forma autosómica dominante.
- Tener la mutación no implica forzosamente que los progenitores la padezcan.
- Diagnosticado en niños y adultos.
- Suele estar acompañada de insuficiencia renal leve o moderada.
- Es raro que exista hipertensión de causa renal.
- Pueden encontrarse alteraciones analíticas en los controles bioquímicos.
- Diabetes no constante.
- Posibilidad de malformaciones genitourinarias.

SOSPECHA DIAGNÓSTICA

El diagnóstico de la enfermedad puede ser muy complejo y llevar años.

Por una parte, se trata de una enfermedad emergente, desconocida hasta hace relativamente poco tiempo y que puede resultar novedosa para muchos nefrólogos que no se dedican en su práctica diaria a las nefropatías hereditarias.

enfermedad renal no excluye el diagnóstico.

En caso contrario, el patrón de herencia es autosómico dominante, de modo que todas las generaciones deberían tener al menos un miembro afectado.

En niños se puede sospechar la enfermedad por las alteraciones ecográficas pre o postnatales.

Es muy probable que existan muchos casos no diagnosticados, con la etiqueta de “nefropatía intersticial crónica no filiada”.

Por otro lado, aunque la mutación sea idéntica entre miembros afectados de la misma familia, **las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variables.**

Por todo ello, **es muy probable que existan muchos casos no diagnosticados**, con la etiqueta de “nefropatía intersticial crónica no filiada”.

Como se ha mencionado previamente, existen muchos casos donde la mutación es nueva en la familia, por lo que la ausencia de antecedentes familiares de

En adultos es obligatorio pensar en esta entidad cuando nos encontramos con un paciente que reúne las siguientes características: antecedentes de diabetes de inicio temprano, nefropatía intersticial, hiperuricemia, hipomagnesemia, quistes renales en ecografía y presencia de útero bicornes si es mujer.

Pero dada la variable presentación clínica de los pacientes, **es casi excepcional encontrar casos que reúnan todas estas características.**

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Como en todo paciente con insuficiencia renal, es mandatorio un estudio reglado de función renal incluyendo análisis de la orina recogida en 24 horas. **En sangre** se analizarán los niveles de ácido úrico, magnesio, transaminasas y perfil glucémico. **En orina** deberá medirse la excreción fraccional de magnesio y urato, reabsorción tubular de fosfato y calciuria. Debe realizarse **una prueba de imagen por ultrasonidos** para detectar la presencia de malformaciones o quistes renales. En algunos casos concretos el nefrólogo **puede solicitar otras pruebas de imagen**, como TC o RMN para definir mejor las lesiones quísticas y descartar otras patologías.

La única forma de llegar a un diagnóstico certero de la enfermedad es demostrar la mutación del gen *HNF1b* mediante estudio genético. Existen diversas técnicas de diagnóstico molecular para detectar pérdidas de fragmentos del gen, que es lo más frecuente, o cambios en su secuencia. Sea cual sea el tipo de mutación, no se ha visto que esto tenga relación con la gravedad de la enfermedad.

Para realizar el estudio genético, es suficiente con obtener una muestra de sangre del paciente para extraer ADN de los leucocitos y posteriormente realizar el estudio mutacional.

La biopsia renal, que es una herramienta fundamental para el diagnóstico de muchas enfermedades renales, en esta entidad **sólo aporta información inespecífica o datos de cronicidad de la enfermedad**, pero nunca nos revelará el diagnóstico definitivo.

Dado que se trata de una prueba invasiva, no exenta de riesgos potencialmente graves, es importante sospechar la enfermedad por la posibilidad de realizar un estudio genético que es mucho más seguro y definitivo.



TRATAMIENTO

No existe ningún tratamiento específico para esta patología, dado el reciente conocimiento de la misma. **Es importante que el nefrólogo actúe sobre todos aquellos factores que pueden influir en la progresión de la enfermedad**, persiguiendo conseguir un óptimo control de la presión arterial y de la glucemia. Una vez confirmado el diagnóstico, deberá darse información al paciente sobre el pronóstico y ofrecer un adecuado consejo genético. Es de esperar que el conocimiento sobre la enfermedad progrese y así se llegue a conseguir un tratamiento para la misma.

La enfermedad no recidiva en el trasplante, y la supervivencia del injerto renal suele ser excelente.



PRONÓSTICO

En general se trata de una enfermedad de curso benigno. **La insuficiencia renal progresa lentamente a lo largo de los años**, aunque tarde o temprano es probable que el paciente llegue a requerir hemodiálisis, en especial en aquellos que debutan a edades muy tempranas.

Los pacientes **pueden ser sometidos a trasplante renal** sin mayores riesgos que otros pacientes con insuficiencia renal. La **enfermedad no recidiva** en el trasplante, y la supervivencia del injerto renal suele ser excelente.

Existe mayor riesgo de desarrollar diabetes postrasplante, con necesidad de insulina, como efecto secundario de ciertos fármacos inmunosupresores. En el caso de que el trasplante sea de donante emparentado, es importante realizar estudio genético al familiar para descartar la mutación.

ASHUA

En Febrero del 2012, decidimos crear la asociación de pacientes con Síndrome Hemolítico Urémico Atípico para ofrecer toda la información, apoyo y ayuda posibles a los pacientes con esta enfermedad. Y también para que la gente sepa que existe este síndrome.

No sólo los pacientes y sus familias sino también la administración y, sobre todo, la comunidad médica. Porque además de ser una enfermedad ultra rara, es decir, muy poco frecuente, el SHUa

también es una enfermedad crónica, progresiva y con consecuencias muy graves que incluso pueden llegar a causar la muerte.

Y porque en estos casos es vital hacer un diagnóstico precoz y preciso e iniciar cuanto antes un tratamiento adecuado, en 48h los daños, la pérdida puede ser irreparable.

En la web www.ashua.es encontrarán información sobre la enfermedad, y pueden contactar con nosotros y hacernos llegar cualquier duda o consulta.

Es vital hacer un diagnóstico precoz y preciso e iniciar cuanto antes un tratamiento adecuado o la pérdida puede ser irreparable.



INTRODUCCIÓN

El Síndrome Hemolítico Urémico Atípico es una enfermedad ultra-rara, es decir, muy poco frecuente, en España hay sólo unos 150 enfermos, entre niños y adultos. Pero también es una enfermedad muy grave, progresiva y que puede llegar a causar la muerte si no se diagnostica y trata a tiempo. Se llama Hemolítico porque afecta a la sangre, Urémico porque afecta a los riñones y Atípico porque tiene origen genético.

La principal consecuencia es un riesgo constante de trombos en cualquier órgano, sobre

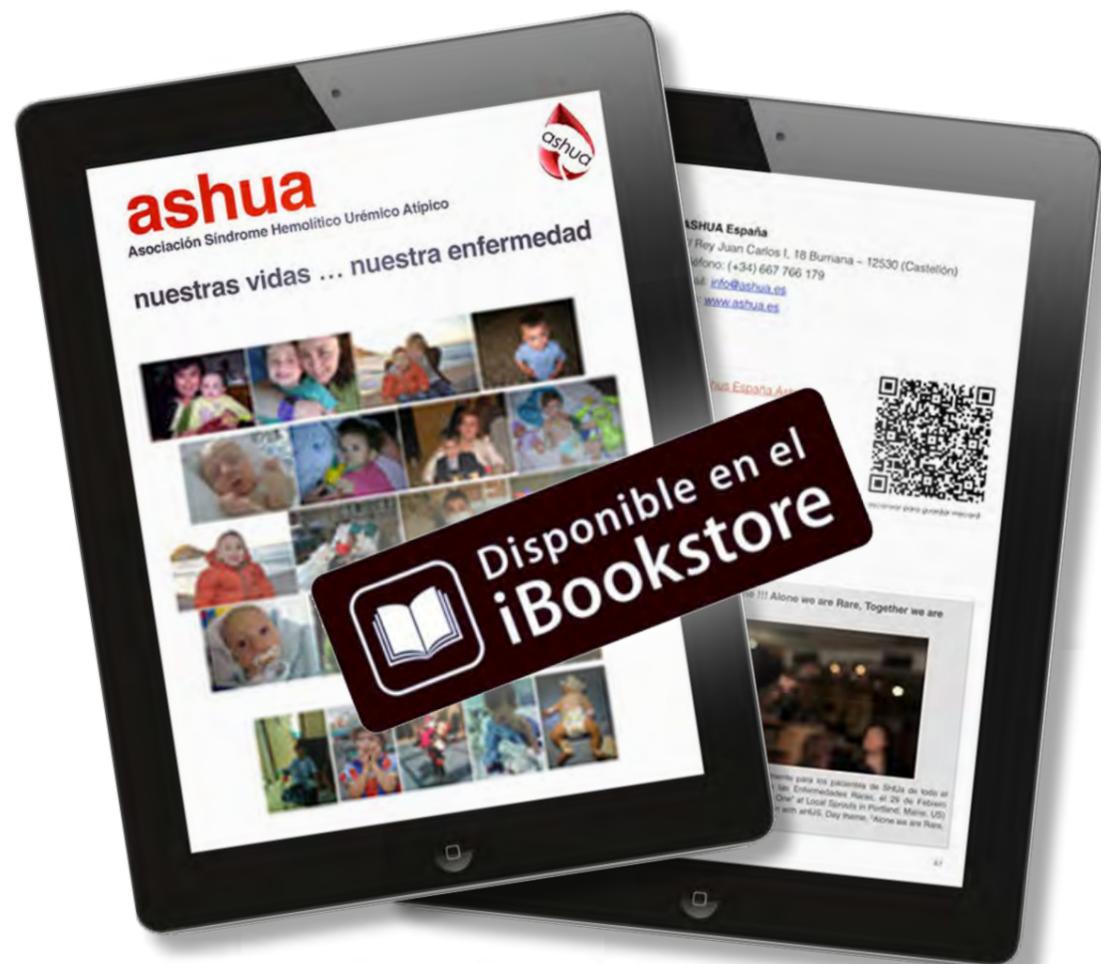
todo los riñones pero también en el hígado, los pulmones o el cerebro. Más de la mitad de los pacientes necesita diálisis o un trasplante de riñón, o muere durante el siguiente año al diagnóstico. Desde hace un par de años hay un medicamento, el Eculizumab, que controla la activación descontrolada del Sistema del Complemento, causante de los trombos, evitando las graves consecuencias del SHUa, de modo que el paciente pueda volver a la misma vida que antes de sufrir esta enfermedad ultra-rara.

Desde hace un par de años hay un tratamiento eficaz para el SHUa, un medicamento llamado Eculizumab que frena el avance de la enfermedad y que elimina el riesgo constante de trombos y por tanto las graves consecuencias del síndrome. Antes los pacientes se morían, necesitaban diálisis o un trasplante de riñón, pero ahora, con este tratamiento, pueden llevar la misma vida que antes del diagnóstico.

LO MÁS RELEVANTE

Un diagnóstico precoz y preciso e iniciar cuanto antes el tratamiento adecuado, para ello, es muy importante:

- **Fomentar el conocimiento del SHUa a todos los niveles:** administración, médicos, investigadores, pacientes y población general. Es una enfermedad tan poco frecuente y ultra-rara que aún queda mucho por hacer en este sentido.
- **Garantizar el acceso equitativo y rápido de todos los pacientes al tratamiento efectivo, porque al ser una enfermedad potencialmente mortal, cada día cuenta.**



IX jornada anual de la AIRG España

16 de Noviembre de 2013
Asociación para la Información y la
Investigación de las Enfermedades
Renales Genéticas.
(Jornada para pacientes, familiares y amigos)

Lugar: Auditorio Novartis: Gran Vía
Corts Catalanes, 764, 08013 Barcelona
Inscripciones en: info@airg-e.org --
airg@airg-e.org



LA ASOCIACIÓN

¿Por qué decidieron crear la asociación? ¿De dónde partió la iniciativa?

Decidimos crear la asociación por la **necesidad de saber más** sobre una enfermedad que es muy poco frecuente y muy compleja, y que si no se diagnostica y trata a tiempo puede causar la muerte.

Queremos compartir experiencias y ofrecer toda la ayuda y asesoramiento posible a los pacientes y sus familias para mejorar su calidad de vida. Nuestra web es www.ashua.es

En nuestro caso, la decisión surgió de una experiencia personal, concretamente de nuestro hijo pequeño, que tiene esta enfermedad. Pensamos que a partir de esta experiencia personal adquirida desde hace ya más de 6 años, podríamos ayudar a otras personas y familias que se encuentran con esta misma enfermedad.

Nuestra prioridad es evitar la pérdida de órganos, e incluso de las personas. Mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes.

Decidimos crear la asociación por la necesidad de saber más sobre una enfermedad que es muy poco frecuente y muy compleja.

¿Desde cuándo está en funcionamiento?

La asociación de pacientes afectados por el Síndrome Hemolítico Urémico Atípico **se puso en marcha en Febrero de 2012**.

La sede está en Valencia, pero cualquier paciente puede contactar con nosotros mediante nuestra web www.ashua.es. De hecho, el objetivo es llegar a cuantos más pacientes mejor.

Y no sólo a pacientes, queremos llegar a todo el mundo para que el SHUa sea una enfermedad conocida tanto por autoridades sanitarias, médicos como por la población general.

¿Cuántos miembros la integran actualmente?

Hace muy poco que hemos puesto en marcha la asociación. Ahora mismo colaboran directamente con la asociación un total de 20 personas, pero la verdad es que **estamos en contacto con otras asociaciones** de fuera de España y con otras entidades, como AIRG, FEDERG y la Federación Nacional ALCER, **porque creemos que en este ámbito es fundamental trabajar en equipo**.

Además, **vamos a poner en marcha la primera asociación de pacientes con SHUa de Europa**, en colaboración con las asociaciones de países como Francia, Italia, Bélgica, Reino Unido o Rusia, por ejemplo, lo que seremos más fuertes y podremos llegar a más pacientes.

¿Cuáles son sus principales objetivos?

Nuestra prioridad es evitar la pérdida de órganos, e incluso de las personas. Mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes.

Desde la asociación ofrecemos toda la información, ayuda y consejo que puedan necesitar. Además, queremos que el SHUa sea una enfermedad tan conocida como cualquier otra, y por todo el mundo, por las autoridades sanitarias, por los médicos, los propios pacientes y la sociedad.

Esto es crucial para conseguir un diagnóstico precoz y preciso y aplicar cuanto antes el tratamiento adecuado.

El SHUa es una enfermedad que puede ser mortal, pero si conseguimos estas dos cosas, se puede controlar.



**¿Cuáles son las principales reivindicaciones de la asociación?
¿Cuáles son las principales carencias en la atención de esta enfermedad?**

Lo más importante es garantizar la mejor atención posible a las personas que tienen esta enfermedad, porque si no se diagnostica a tiempo y no se recibe el tratamiento adecuado cuanto antes puede causar la muerte.

Nuestra prioridad es que todo el mundo conozca esta enfermedad, concienciar a todo el mundo de que para los pacientes con SHUa es vital la urgencia en el diagnóstico y el inicio de un tratamiento adecuado lo antes posible. Porque de este modo el SHUa dejará de ser mortal pasando a convertirse en una enfermedad que puede controlarse perfectamente.

¿Tienen relación con otras asociaciones de pacientes de otros países?

Por supuesto. **Estamos en contacto permanente con otras asociaciones de pacientes de otros países**, de Europa, Estados Unidos, Sudamérica,...

Dentro de poco vamos a crear la primera alianza europea de pacientes con SHUa, con las asociaciones de países como Francia, Italia, Bélgica, Reino Unido y Rusia, además de España. Esto es fundamental, sobre todo en enfermedades como el SHUa, porque somos muy pocos pacientes y los retos a conseguir son muchos, como dar a conocer la patología, conseguir que se diagnostique de forma precoz en todos los pacientes y que todos ellos tengan el tratamiento adecuado.

LA ENFERMEDAD

**¿En qué consiste esta enfermedad?
¿Qué es el SHUa?**

Este síndrome es una enfermedad ultra-rara, es decir, muy poco frecuente, crónica y potencialmente mortal causada por una mutación genética. Se llama **hemolítico porque afecta a la sangre, urémico porque afecta a los riñones y atípico porque tiene origen genético**. En España hay unas 150 personas diagnosticadas, tanto niños como adultos. Puede causar trombos en cualquier órgano, desde los riñones hasta el cerebro, el corazón o los pulmones si no se diagnostica a tiempo y el paciente no recibe el tratamiento adecuado. Por suerte, **desde hace dos años hay un medicamento, Eculizumab, que permite controlar la enfermedad y evitar sus graves consecuencias**. Antes los pacientes se morían, pero con este medicamento pueden llevar la misma vida que antes del diagnóstico.

¿Cuáles son sus principales síntomas y consecuencias?

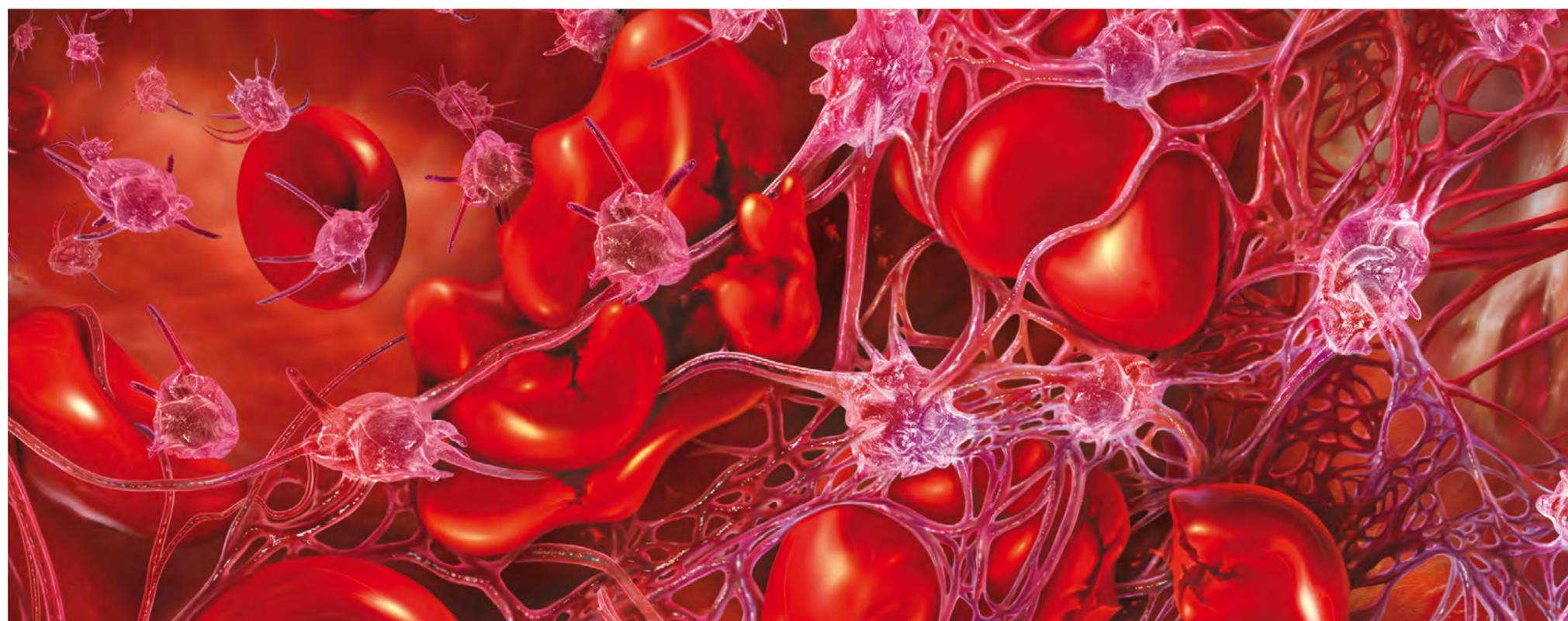
Los principales síntomas de esta enfermedad son fiebre, vómitos, diarrea, hinchazón, debilidad,...

La principal consecuencia es un riesgo permanente de trombos que afectan sobre todo a los riñones, pero también al hígado, el cerebro, el corazón o los pulmones, pudiendo causar la muerte del paciente. Por ello es tan importante, tan **vital diagnosticarla y empezar el tratamiento cuanto antes**. Sólo así podemos evitar las consecuencias irreparables para el paciente.

¿Cuánto se tarda en diagnosticar esta enfermedad?

Cada vez se diagnostica más temprano, pero aún hay pacientes que tardan meses e incluso años. Esto es muy serio, porque el SHUa puede ser mortal si no se trata a tiempo. De hecho, la mitad de los pacientes muere o tiene complicaciones tan graves como la diálisis en el primer año tras el diagnóstico sin el tratamiento adecuado. Es por ello que **uno de los principales objetivos de la asociación es concienciar e informar a los médicos y también a la administración, a los investigadores y a la sociedad en general**.

El SHUa es una enfermedad ultra-rara, crónica y potencialmente mortal causada por una mutación genética. Se llama hemolítico porque afecta a la sangre, urémico porque afecta a los riñones y atípico porque tiene origen genético.



¿Cuántos pacientes hay en España afectados por esta enfermedad?

Se calcula que en España hay unas 150 personas diagnosticadas, tanto niños como adultos, porque el SHUa puede aparecer a cualquier edad.

El problema es que muchos pacientes están sin diagnosticar, lo que pone en peligro su vida. Esto es algo que queremos cambiar desde la asociación, haciendo todo lo que esté en nuestra mano para conseguir que el SHUa sea una enfermedad conocida: por las autoridades sanitarias, los médicos, los pacientes y la población en general.

Sólo así conseguiremos un diagnóstico precoz y preciso y un tratamiento a tiempo, porque en el SHUa cada día cuenta.

Si SHUa pasa a ser una enfermedad conocida conseguiremos un diagnóstico precoz y preciso y un tratamiento a tiempo, porque en el SHUa cada día cuenta.

¿Todos los pacientes llegan a desarrollar la enfermedad?

No. **Hay personas que tienen una mutación genética pero que nunca llegan a desarrollar el SHUa.** Hay casos de padres que no llegan a desarrollarla nunca, pero sus hijos sí. Y al revés. Se sabe que además del factor puramente genético también intervienen otros factores ambientales, que aún se están estudiando. Eso sí, no es nece-

sario un estudio genético para detectar el SHUa, pero sí para un correcto tratamiento, así como para conocer el posible alcance del SHUa en la familia.

Hay personas que tienen una mutación genética pero que nunca llegan a desarrollar el SHUa.

¿Cómo afecta a la vida diaria del paciente?

Sin el tratamiento adecuado, la enfermedad causa fallos en el riñón y riesgo de trombos en cualquier órgano del cuerpo, con lo que puede llegar a ser mortal y con lo que afecta muy seriamente a la calidad de vida del paciente.

Con el tratamiento adecuado, que lo hay y es un medicamento llamado Eculizumab, la enfermedad puede controlarse y deja de ser mortal, se elimina el riesgo de trombos y el paciente puede llevar una vida prácticamente normal, lo único que tiene que hacer es ir dos veces al mes al hospital para medicarse.

¿Por qué es una enfermedad tan poco conocida?

Porque es muy poco frecuente, ultra-rara. En España calculamos que la tienen unas 150 personas, entre niños y adultos.

Precisamente éste es uno de los objetivos de la asociación: aumentar el conocimiento de la enfer-

medad, conseguir que sea tan conocida como cualquier otra patología a todos los niveles, entre los médicos, los responsables de la administración, los propios pacientes y la población general.

Cuanto más se conozca, mejor se diagnosticará y mejor se tratará y menos pacientes morirán a causa del SHUa.

Con el tratamiento adecuado la enfermedad puede controlarse y deja de ser mortal, se elimina el riesgo de trombos y el paciente puede llevar una vida prácticamente normal.

¿Deberían hacerse tests genéticos los familiares de pacientes con SHUa?

No son una prueba absolutamente necesaria para diagnosticar el SHUa, pero sí que son necesarios para aplicar el tratamiento correcto, así como para conocer su origen en la familia, y por tanto prevenir a otras personas de futuros debuts de la enfermedad.

Hay pacientes que tienen una mutación genética conocida, y otros que sin embargo aún no se conoce. Y hay pacientes con la mutación genética que nunca llegarán a desarrollar la enfermedad.

Además, el SHUa es la patología donde aparte del factor genético también intervienen otros factores de tipo ambiental que todavía se están estudiando.

EL TRATAMIENTO

¿Cuál es el tratamiento para esta enfermedad?

Actualmente el mejor tratamiento, el que ha demostrado ser más efectivo, es un medicamento: el **Eculizumab**.

Es el único que por el momento ha demostrado ser capaz de frenar el avance del SHUa, evitando el riesgo constante de trombos y evitando las graves consecuencias de la enfermedad.

De hecho, antes de tener este medicamento, la mitad de los pacientes moría al año siguiente al diagnóstico. Eso sí, siempre que se diagnostique a tiempo y el tratamiento se inicie cuanto antes. Si es así, con este tratamiento el paciente puede llevar una vida normal, exactamente igual que antes del diagnóstico.

¿Qué supuso la aparición de un medicamento como Eculizumab?

La aparición de un medicamento como Eculizumab ha representado un cambio impresionante. Incluso **muchos médicos dicen que este fármaco ha cambiado la historia natural de la enfermedad.**

Para los pacientes con SHUa ha supuesto pasar de tener que estar con la diálisis cada dos días y con el riesgo de tener un trombo en cualquier momento a tener la enfermedad completamente bajo control y sin riesgo de trombos. Ahora basta con ir dos veces al mes al hospital para recibir el tratamiento. Por lo demás, puede hacer la misma vida que antes de la enfermedad.

¿Está indicado para todos los pacientes? ¿Qué requisitos debe reunir?

Este fármaco, Eculizumab, es el único que funciona y evita los trombos en los pacientes con este síndrome.

La decisión final corresponde al médico, pero es esencial que conozca bien el tratamiento y cómo diagnosticar la enfermedad a tiempo, porque de ello dependen la supervivencia y la salud del paciente.

Eculizumab es el único que por el momento ha demostrado ser capaz de frenar el avance del SHUa. Con este medicamento la enfermedad se puede controlar y el paciente puede llevar la misma vida que antes del diagnóstico del SHUa.

¿Qué otras alternativas de tratamiento hay?

Sin Eculizumab, las únicas alternativas que tiene el paciente son tratamientos de soporte, como diálisis o transfusiones de plasma, por ejemplo, pero en ningún caso está indicado el trasplante de riñón, por el alto riesgo de pérdida de este. Pero son opciones con consecuencias importantes para la salud y la calidad de vida del paciente, desde el rechazo del órgano trasplantado hasta complicaciones que pueden causar la muerte del enfermo.

A día de hoy, el único tratamiento efectivo es Eculizumab. Con este medicamento la enfermedad se puede controlar y el paciente puede llevar la misma vida que antes del diagnóstico del SHUa.

¿No tiene efectos adversos? Algunos estudios dicen que sí.

Generalmente, nada importante, siempre y cuando se cumplan los protocolos de administración del medicamento, incluyendo haber recibido previamente la vacuna contra la meningitis dos semanas antes del tratamiento.

Algunos pacientes han tenido dolores de cabeza o diarrea, pero muy pocos y son efectos muy leves que compensan con creces los beneficios que el fármaco aporta a las personas con SHUa, que es poder llevar la misma vida que antes del diagnóstico.

Nosotros estamos muy tranquilos porque tenemos la garantía de las autoridades sanitarias que han aprobado el fármaco.

¿Pueden aparecer efectos más graves en el futuro?

No soy la persona más indicada para responder a ello porque no soy médico ni científico.

Sí le puedo decir que estamos muy tranquilos, porque tenemos la garantía de que el medicamento está aprobado por las autoridades sanitarias europeas y norteamericanas como tratamiento para esta enfermedad.

Además dicho medicamento se autorizó hace ya más de 10 años para otra enfermedad rara, HPN, la cual comparte el mismo origen genético.

¿No se puede dar el fármaco en casa? ¿Tiene que ser en el hospital?

Por ahora el medicamento sólo puede darse en el hospital, porque se administra por vía intravenosa y necesita hacerse bajo supervisión.

Con Eculizumab la diferencia es abismal, cambia la historia natural de la enfermedad y el paciente puede hacer todo lo que hacía antes del diagnóstico.

¿El tratamiento es de por vida? ¿O con una vez es suficiente?

A día de hoy, según las evidencias de la enfermedad y lo que han aprobado las autoridades sanitarias, el tratamiento es de por vida.

El paciente tiene que ir dos veces al mes al hospital para que se le administre el tratamiento y hacer controles periódicos de su estado de salud. Pero es muy poco comparado con los beneficios que aporta al paciente, que puede trabajar, estudiar, viajar, ... llevar la misma vida que antes del diagnóstico del SHUa.

¿Cuáles son las otras opciones terapéuticas para el paciente? ¿En qué consisten? ¿Son efectivas?

Alternativas tan eficaces como el tratamiento con el medicamento Eculizumab no hay. Hoy es el único tratamiento que ha demostrado ser efectivo a la hora de frenar la enfermedad y evitar que sea mortal para el paciente.

Las demás opciones, como las transfusiones de plasma, la diálisis o el doble trasplante de hígado y riñón, suponen un riesgo muy alto para la vida del paciente.

Con este medicamento la diferencia es abismal, cambia la historia natural de la enfermedad y el paciente puede hacer todo lo que hacía antes del diagnóstico.

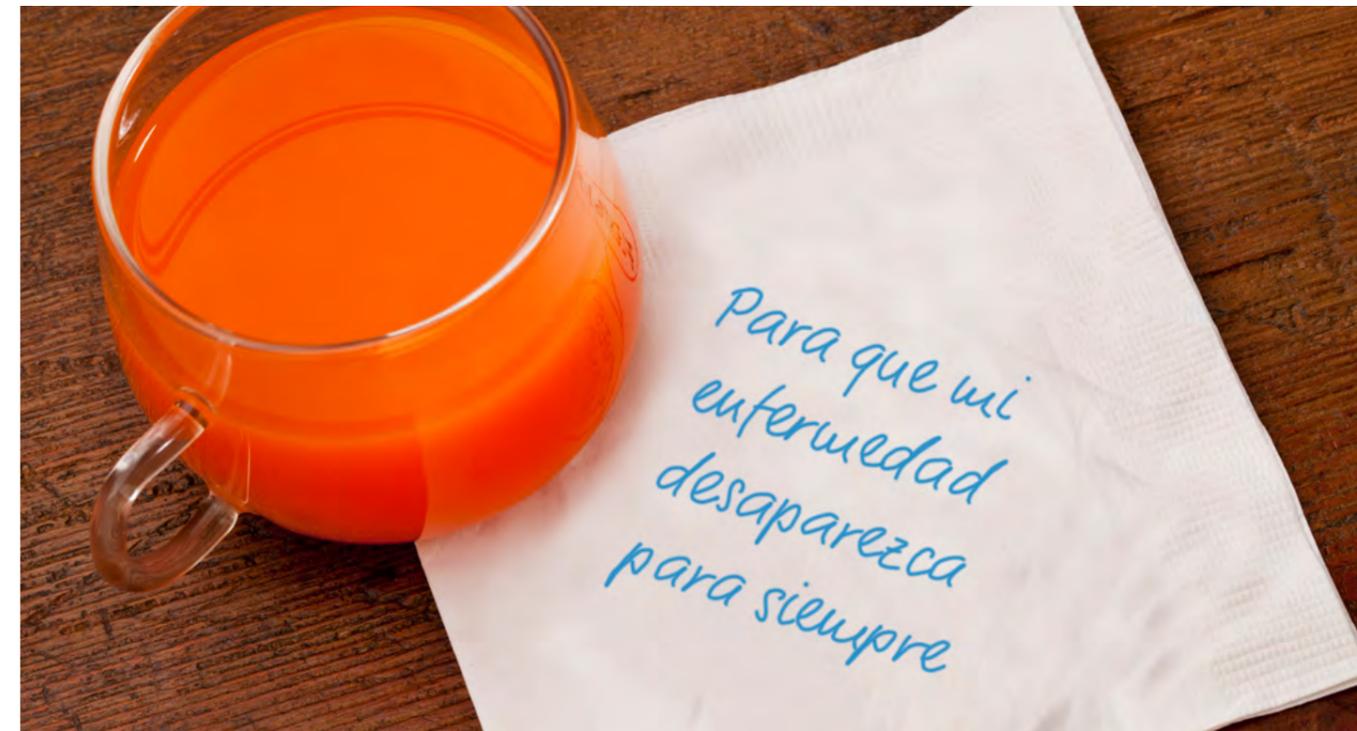
Nueva medicación para la cistinosis

Reacia a decirlo en voz alta, en su 12 cumpleaños, Natalie Stack escribió su deseo en una servilleta de restaurante: “Para que mi enfermedad desaparezca para siempre.”

Una década más tarde, su deseo está un paso más cerca de hacerse realidad.

El Martes, la Administración de Alimentos y Medicamentos aprobó un nuevo medicamento desarrollado con financiación

inicial de una fundación que los padres de Natalie establecieron en respuesta a esa petición. El medicamento, que será comercializado por Raptor Pharmaceutical Corporation bajo el nombre Procysbi®, es para la cistinosis nefropática, una enfermedad hereditaria muy poco frecuente que, si no se trata, por lo general destruye los riñones a los 10 años e incluso con un trasplante de riñón puede conducir a la muerte en edad adulta temprana.



La historia que hay detrás del desarrollo de Procysbi® es un ejemplo más de la importancia del papel que los padres y fundaciones de enfermedades pueden desempeñar en el desarrollo de medicamentos, en particular para las enfermedades raras.

La aprobación de Procysbi® puede plantear preguntas preocupantes acerca de si la sociedad puede darse el lujo de pagar precios tan altos por los medicamentos que tratan enfermedades raras. Esto se debe a que Procysbi® no es una nueva entidad química, sino más bien una versión más conveniente y más tolerable de un medicamento existente. Los costes de los medicamentos existentes son de alrededor de \$ 8.000 al año, mientras que

Procysbi® tendrá un coste de \$ 250.000 de promedio.

Los altos precios son típicos de los medicamentos para el tratamiento de las llamadas enfermedades huérfanas. El sistema de salud los ha aceptado dado el pequeño número de pacientes, que implica que el coste total no tenga un gran impacto total. Actualmente hay una fuerte competencia entre las empresas farmacéuticas por los fármacos huérfanos.

La firma de investigación EvaluatePharma predijo recientemente que los medicamentos huérfanos constituirán 15,9% del gasto en medicamentos con receta para el año 2018, frente al 5,1% en 1998.

La importancia del papel que los padres y fundaciones de enfermedades pueden desempeñar en el desarrollo de medicamentos.

Un estudio de 50 compañías de seguros y administradores de beneficios de farmacia por JP Morgan concluyó que los medicamentos para las enfermedades raras será una de las áreas cada vez más sujetas al escrutinio y las posibles restricciones de uso.

Mientras que muchos medicamentos son **desagradables de tomar**, el medicamento existente para la cistinosis (**Cystagon**[®], de Orphan-Eurpe-Recordatti) lo es aún mucho más. Tiene un fuerte olor que causa mal aliento y olor

corporal. También causa náuseas, vómitos y otros problemas abdominales.

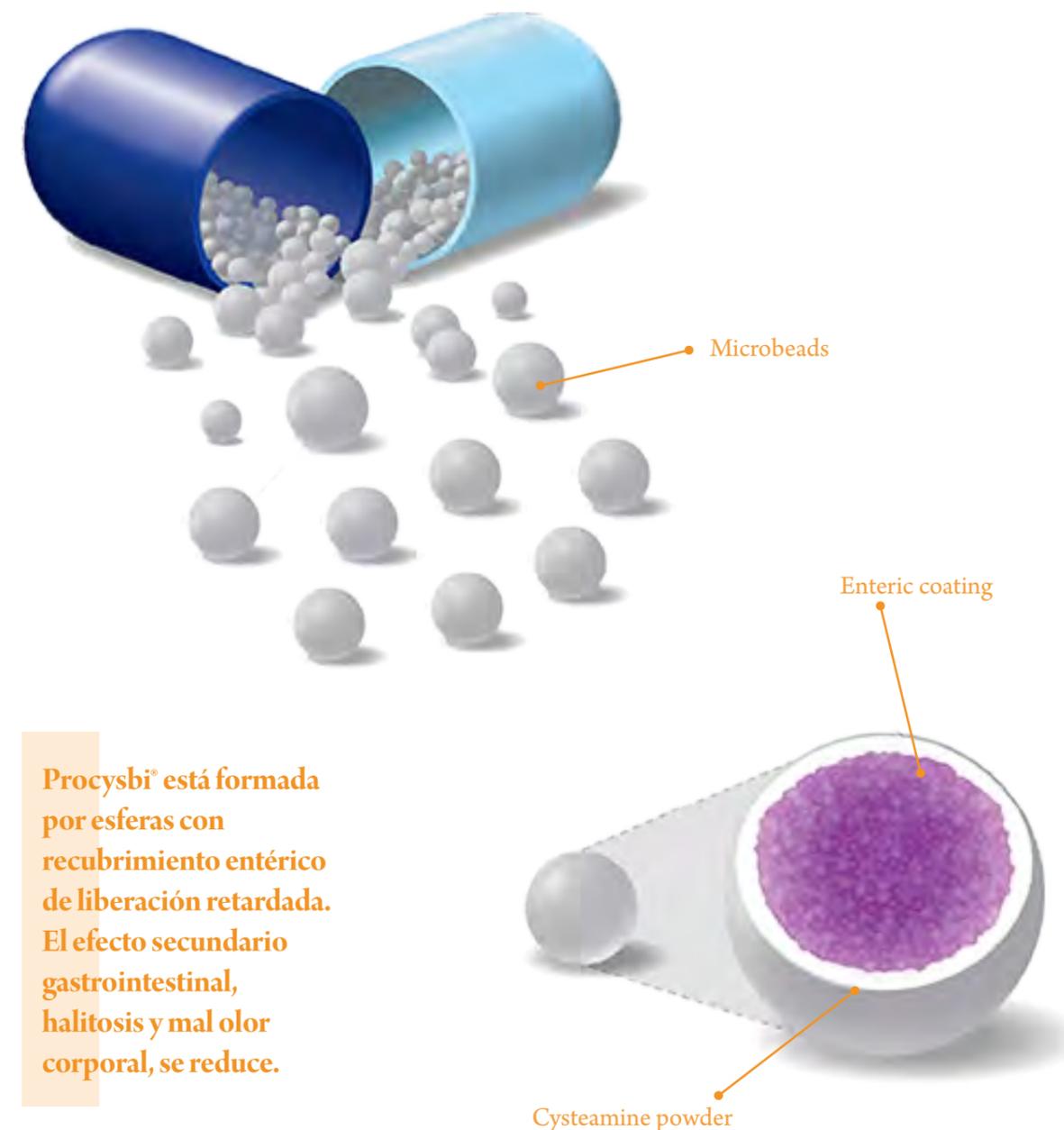
Por otra parte, hay que tomarlo cada seis horas, lo que significa que los pacientes tienen que levantarse en medio de la noche, o sus padres deben despertarlos. Sin embargo resulta altamente eficaz y ha mejorado espectacularmente el curso de la enfermedad.

Procysbi[®] tiene el mismo ingrediente que Cystagon[®] pero está formada por esferas con recu-

brimiento entérico de liberación retardada. Se puede tomar cada 12 horas en lugar de cada seis. El efecto secundario gastrointestinal, halitosis y mal olor corporal, se reduce, aunque no se elimina.

Christopher M. Starr, co-fundador y director ejecutivo de Raptor, piensa que se necesitará mucho tiempo para convencer a las aseguradoras de que asuman el coste adicional.

PROCYSBI[®]



Procysbi[®] está formada por esferas con recubrimiento entérico de liberación retardada. El efecto secundario gastrointestinal, halitosis y mal olor corporal, se reduce.



RenalTube: investigación en red y herramienta online para facilitar el diagnóstico clínico y genético de las tubulopatías primarias

INTRODUCCIÓN

El riñón es un órgano imprescindible para la vida. Su función principal es regular el medio interno del organismo y mantener el balance corporal de agua, sales y minerales. Para conseguirlo, el riñón es capaz de modificar la pérdida de estas sustancias por orina en respuesta a los cambios en las entradas a través de la dieta, y el gasto por el consu-

mo metabólico de cada individuo. En el adulto, el riñón filtra aproximadamente 170 litros diarios (lo que representa 15 veces el volumen de todo el medio interno y 30 veces el de la sangre, y su equivalente corporal en el niño), y posteriormente recupera ("reabsorbe") la mayor parte de agua y sales filtradas en un área de conductos altamente especializados que se conocen como túbulo renales.



En un individuo adulto los túbulo miden 80 kilómetros, y transportan diariamente 2 kilos de sal, medio kilo de bicarbonato y 150 gramos de glucosa, mediante unos mecanismos muy sofisticados que están regulados genéticamente.

Las tubulopatías primarias son un conjunto de enfermedades raras de origen hereditario que se caracterizan por la función alterada de los túbulo renales, con pérdida de agua y sales por orina, manteniendo inicialmente intacta la función de filtración. No obstante, a largo plazo, no es infrecuente que aparezca cierto grado de fallo renal en algunos pacientes, que puede incluso ser severo, y requerir diálisis y/o trasplante renal.

Como grupo las tubulopatías se manifiestan por un conjunto de síntomas que suelen aparecer

en la primera infancia. La mayoría de los pacientes padecen anorexia, dificultades en la alimentación, retraso en el crecimiento y desarrollo, bajo peso, vómitos, episodios de deshidratación, raquitismo, estreñimiento, infección urinaria, cálculos renales, nefrocalcinosis, sed intensa ("polidipsia"), y aumento de la cantidad de orina ("poliuria") y con frecuencia los pacientes precisan hospitalización, con pérdida de calidad de vida. No obstante el diagnóstico de algunas tubulopatías puede retrasarse hasta la vida adulta y detectarse por insuficiencia renal. En algunas tubulopatías existen alteraciones en el embarazo como aumento de líquido amniótico o prematuridad. Las tubulopatías primarias se consideran enfermedades huérfanas o raras, crónicas, potencialmente de riesgo vital y sin un tratamiento curativo hasta la fecha. Debido a que son tan poco frecuentes y variables en

su presentación, las tubulopatías continúan siendo poco conocidas para los médicos e investigadores y de ahí que los pacientes afectados representan un reto para ellos. En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento genético de las tubulopatías primarias, lo que ha permitido acceder con mayor facilidad a su diagnóstico, y a diferenciar algunas enfermedades con similitudes clínicas.

El riñón filtra aproximadamente 170 litros diarios, lo que representa 15 veces el volumen de todo el medio interno y 30 veces el de la sangre, y su equivalente corporal en el niño.

RENALTUBE

RenalTube representa una línea de investigación en enfermedades renales hereditarias. Es un proyecto integral en el que un grupo de profesionales **expertos en genética, nefrólogos pediátricos clínicos y biólogos moleculares de 3 hospitales universitarios españoles**: Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) en Oviedo, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC) en Tenerife, y Hospital Universitario de Cruces, en Baracaldo, Vizcaya, trabajan de modo coordinado en red. RenalTube ha creado una plataforma electrónica representada por un portal específico y seguro en internet (www.renaltube.com) con el objetivo de favorecer el diagnóstico clínico y genético de las tubulopatías primarias hereditarias.



Los objetivos de RenalTube se pueden resumir en tres fundamentales:

- 1) **Conocer la variabilidad de las tubulopatías en las que el diagnóstico es de certeza**, es decir con estudio genético positivo.
- 2) **Facilitar el diagnóstico genético** de los pacientes con síntomas y signos sugestivos de una enfermedad tubular renal concreta.
- 3) **Difundir los resultados** en las revistas científicas permitiendo el avance médico en el área de las tubulopatías.

En la actualidad el proyecto RenalTube abarca el estudio de 11 tubulopatías primarias diferentes y 23 variantes clínicas de las mismas: acidosis tubular renal distal (ATRD), Síndrome de Gitelman (SG), Enfermedad de Dent (ED), Síndrome de Lowe (SL), Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis (HFHNC), Síndrome de Bartter (SB), Diabetes insípida Nefrogénica (DIN), alteraciones del receptor sensor del Calcio (CasR), Hipomagnesemia renal aislada autosómico dominante (HRAAD), Hipouricemia renal (HR), y Raquitismos hipofosfatémicos (RHF) (Tabla 1).

RenalTube ofrece una herramienta diagnóstica a los profesionales médicos que estén interesados en las tubulopatías primarias.

Tabla 1 Tubulopatías primarias incluidas en RenalTube:

Enfermedad	Clasificación clínica	Número OMIM ¹	Gen causal	Análisis genético por RenalTube
Acidosis tubular renal distal	• AR con sordera	267300	<i>ATP6V1B1</i>	Si
	• AR con audición preservada o sordera de presentación tardía	602722	<i>ATP6V0A4</i>	Si
	• AR asociada con anemia hemolítica	611590	<i>SLC4A1</i>	Si
	• AD	179800	<i>SLC4A1</i>	Si
	• AR con osteopetrosis	259730	<i>CA2</i>	No
Síndrome de Gitelman		263800	<i>SLC12A3</i>	Si
Enfermedad de Dent	• Dent Tipo 1	300009	<i>CLCN5</i>	Si Si
	• Dent Tipo 2	300555	<i>OCRL</i>	
Síndrome de Lowe		309000	<i>OCRL</i>	Si
Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis	• AR sin afectación ocular	248250	<i>CLDN16</i>	Si
	• AR con afectación ocular	248190	<i>CLDN19</i>	Si
Síndrome de Bartter	• Antenatal Tipo 1	601678	<i>SLC12A1</i>	No
	• Antenatal Tipo 2	241200	<i>KCNJ1</i>	Si
	• Clásico o Tipo 3	602023	<i>CLCN-KB</i>	Si
	• Con sordera o Tipo 4a	602522	<i>BSND</i>	Si
	• Con sordera o Tipo 4b	613090	<i>CLCN-KA+B</i>	Si
	• AD o tipo 5	601199	<i>CASR</i>	Si
	• Síndrome SeSAME *	612780	<i>KCNJ10</i>	No
Diabetes insípida nefrogénica	• XR Tipo 1	304800	<i>AVPR2</i>	Si
	• AD, AR Tipo 2	125800	<i>AQP2</i>	Si
Alteraciones del receptor sensor del calcio	• Hiperparatiroidismo neonatal	239200	<i>CaSR</i>	Si
	• Hipocalcemia AD	146200	<i>CaSR</i>	Si
	• Hipercalcemia hipocalciúrica Tipo 1	145980	<i>CaSR</i>	Si
	• Hipercalcemia hipercalciúrica		<i>CaSR</i>	Si
Hipomagnesemia renal aislada		15420	<i>FXYD2</i>	Si
Hipouricemia renal	• Tipo 1	220150	<i>SLC22A12</i>	Si
	• Tipo 2	612076	<i>SLC2A9</i>	Si
Raquitismos hipofosfatémicos (RHP)	• RHP ligado al X	307800	<i>PHEX</i>	Si
	• RHP AD	193100	<i>FGF23</i>	Si
	• RHP AR tipo 1	241520	<i>DMP1</i>	Si
	• RHP AR tipo 2	613312	<i>ENPP1</i>	No
	• RHO con hipercalciuria	241530	<i>SLC34A3</i>	Si

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. AR: transmisión autosómico recesiva. AD: transmisión autosómico dominante. X: cromosoma X.

*Síndrome SeSAME: convulsiones, sordera, ataxia, déficit intelectual y alteraciones tubulares

¹ Las alteraciones oculares incluyen coloboma macular, miopía, nistagmus y degeneración tapeto-retiniana.

¿Qué ofrece RenalTube?

RenalTube ofrece el diagnóstico genético de modo gratuito en las 11 tubulopatías primarias indicadas anteriormente. Para ello es indispensable que el médico registrado incluya la información clínica del paciente de forma anónima, tras obtener el consentimiento informado del paciente. Esta opción es especialmente atractiva para aquellos profesionales que no tienen acceso al diagnóstico genético de estas enfermedades.

RenalTube favorece también ampliar el conocimiento de cada una de estas enfermedades, ofreciendo la posibilidad de incluir los datos clínicos al diagnóstico y de seguimiento anual en los pacientes tratados de alguna de esas 11 tubulopatías, con diagnóstico genético confirmativo ya conocido anteriormente. De este modo, el proyecto **RenalTube** permitirá disponer de un registro de pacientes, agrupando series amplias de cada tubulopatía, y en definitiva conocer tanto la historia natural de la enfermedad como su pronóstico a largo plazo, y el efecto de los distintos tratamientos sobre la enfermedad en cuestión.

La información de los pacientes en RenalTube se almacena de modo seguro, no identificable, y de acuerdo estricto con la ley de protección de datos.

¿A quién va dirigido RenalTube?

RenalTube ofrece una herramienta diagnóstica a los profesionales médicos que estén interesados en las tubulopatías primarias. Para ello el médico debe registrarse indicando sus datos de filiación y lugar de trabajo. Desde RenalTube se le permite el acceso a los contenidos generales del portal, y específicos para el procedimiento diagnóstico de cada enfermedad, si bien no tiene más información clínica que a sus propios pacientes.

Los pacientes no pueden acceder al diagnóstico genético pero sí que pueden acceder al contenido general de la página web y estimular que su médico se registre como miembro de la misma, y solicite su diagnóstico genético si estuviera interesado.

¿Cómo funciona RenalTube?

RenalTube.com ofrece tres modalidades de participación:

Opción 1:

Inclusión de datos clínicos del paciente y solicitud de análisis genético. Serán necesarios consentimientos informados por parte del paciente o su representante legal. En esta opción el diagnóstico genético es gratuito.

Opción 2:

Solicitud de análisis genético. Esta opción de colaboración conlleva un coste. Será necesario un consentimiento informado del paciente o su representante legal.

Opción 3:

Inclusión de datos clínicos del paciente. Será imprescindible que se disponga de un diagnóstico genético ya realizado. Será necesario un consentimiento informado del paciente o su representante legal.

¿Quién financia RenalTube?

RenalTube ha recibido fondos gubernamentales para la investigación mediante la concesión de dos proyectos financiados por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), en las convocatorias de los años 2009 y 2011 (PI09/90758, PI09/90888, PI09/91009 y PI11/00342, PI11/01412 y PI11/01672), en representación del Instituto de Salud Carlos III y el Ministerio de Ciencia e Innovación de España.

Por otro lado, el proyecto RenalTube fue galardonado con el Premio Merck Serono de Investigación 2011 en el área de investigación en bases moleculares de las enfermedades raras y sus implicaciones clínicas, que también cofinanció parcialmente la investigación realizada.

RenalTube acepta el patrocinio y el mecenazgo tal y como se detalla en su página web (www.renaltube.com).

Resultados

En los dos primeros años de funcionamiento se han registrado un total de 320 médicos, en su mayoría españoles (46,2%) y latino-americanos (35%), si bien el proyecto se ha universalizado y participan médicos de todos los continentes.

El número total de pacientes registrados en esa fecha era de 202, distribuidos en las distintas tubulopatías, siendo los diagnósticos genéticos más frecuentes la acidosis tubular renal distal y el Síndrome de Bartter clásico.

El número de colegas y pacientes registrados se mantiene en crecimiento de modo constante.

Perspectivas futuras

El futuro del equipo RenalTube continuará unido con el compromiso en la investigación y promoción del conocimiento genético y clínico de las tubulopatías primarias.

Con el previsible aumento de pacientes es posible que se amplíen las enfermedades analizadas, y posiblemente se impulsen proyectos de investigación relacionados con cada entidad.

El compromiso abarca también la difusión de la actividad y resultados en foros científicos y revistas médicas, así como la formación continuada de otros especialistas médicos en las tubulopatías primarias.

En resumen podemos afirmar que RenalTube es un proyecto que intenta aunar esfuerzos para obtener un conocimiento significativo científico en el campo de las tubulopatías de base genética, y de este modo facilitar el avance en el tratamiento y pronóstico de los pacientes afectados por estas enfermedades renales raras.

El futuro del equipo RenalTube continuará unido con el compromiso en la investigación y promoción del conocimiento genético y clínico de las tubulopatías primarias

Consulta: Preguntas y respuestas de los pacientes



01

POLYQUISTOSIS RENAL

Mi marido fue diagnosticado de poliquistosis renal mediante estudio genético. Actualmente está en fases avanzadas de la enfermedad.

Tenemos una hija de un año de edad y nos gustaría saber cuándo habría que hacer el estudio de la enfermedad y como tendría que ser el seguimiento en caso de que la tuviera.

El diagnóstico genético de la enfermedad en la infancia no está indicado de forma habitual, pues se trata de una enfermedad del adulto de la que aún no existe tratamiento específico.

En general se recomienda realizar una ecografía renal durante los primeros años de vida para descartar formas graves (infrecuentes) de la enfermedad y posteriormente controles periódicos a partir de la adolescencia o edad adulta.

El estudio genético, una vez se conoce la mutación en la familia, es sencillo y se puede solicitar si la familia lo desea.

02

ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL

Tengo dos hijos con Acidosis Tubular Renal Distal. Están en tratamiento con Policitra K desde su nacimiento. Quisiera saber si está reconocida como enfermedad rara y porque no está incluida la Policitra K en los fármacos de aportación reducida, pues es un tratamiento que toma de por vida, en una enfermedad sin tratamiento curativo definitivo.

Efectivamente la acidosis tubular renal primaria o de origen genético, en cualquiera de sus tipos, es una enfermedad rara porque su frecuencia (prevalencia) es muy baja, aunque no se conoce con exactitud. Por ello **está incluida en el listado de enfermedades raras**. El tema del coste del Policitra K como el de otros medicamentos (bicarbonato, citrato, Potasio, Magnesio, etc.) es que no están considerados como tales sino como suplementos, de modo que no están cubiertos por el sistema de financiación sanitaria en nuestro país (no lo han estado nunca). Efectivamente el problema en algunas de estas enfermedades es el coste elevado derivado de su uso crónico y con frecuencia en grandes cantidades. Lo que sí puedo comentarle de mi experiencia con otros pacientes con acidosis tubular, es que algunos de ellos han conseguido a nivel de los responsables de farmacia de sus distintas comunidades, en cada consejería, que se les abonaran el porcentaje (60% o el total si eran pensionistas) del producto, tras múltiples gestiones, informes, etc.

Los profesionales podemos ayudarles con informes actualizados pero creo que es un tema en el que los pacientes y sus asociaciones tienen mucho por hacer y son las que van a sensibilizar a los gestores sanitarios sobre su problemática concreta.

03

SÍNDROME
DE SENIOR
LORKEN

Soy la madre de una niña de 15 años diagnosticada recientemente de Síndrome de Senior-Lorken.

Cuando nuestra hija nació, nos dijeron que tenía un nistagmus congénito. Tuvo un retraso psicomotor importante, hasta los 20 meses no caminó y siempre se mostró con dificultades para desplazarse en lugares abiertos.

Pese a todo, fue superándolo todo poco a poco, le costaba relacionarse con sus compañeros, se aislaba un poco, cantaba o tocaba palmas muchas veces, pero con el tiempo eso desapareció. En el colegio siempre ha sacado muy buenas notas destacando en las lenguas y la música.

A los 12 años, consultamos al pediatra porque bebía y orinaba mucho. En la analítica le detectaron una insuficiencia renal muy avanzada. La ingresaron de urgencias y tras comprobar las analíticas, nos dijeron que necesitaba un trasplante renal urgente o que habría que dializarla. No nos lo pensamos y nosotros donamos nuestro riñón. Fue todo muy bien.

Cuando todo se estabilizó, los médicos nos dijeron que posiblemente el problema visual estaba relacionado con el renal.

A través de la ONCE, conocimos otras dos familias parecidas. Los oftalmólogos nos han dicho que tiene una retinopatía pigmentosa muy rara, pero no queda claro si puede llegar a quedarse ciega.

A nuestra hija le han estudiado el gen NPHP1, que parece alterado, y nos han dicho, que posiblemente el NPHP3 y NPHP4, también lo estén.

Me gustaría saber si ustedes conocen más casos. Poder contactar con familias y saber que tipo de estudio tendría que realizar a nuestra hija.

Fue superándolo todo poco a poco, le costaba relacionarse con sus compañeros, se aislaba un poco, cantaba o tocaba palmas muchas veces, pero con el tiempo eso desapareció

Tal como comenta el caso de su hija es plenamente compatible con un Síndrome de Senior-Lorken. En algunos casos la ceguera es ya al nacimiento pero en otros se comporta como una retinitis pigmentosa y aparece más tarde. Por otra parte la necesidad de beber y orinar mucho también es típica de la afectación renal así como la edad de inicio de diálisis o trasplante.

Está claro que esta enfermedad no reaparece en el nuevo riñón trasplantado y que por lo tanto, en este sentido, su hija podrá hacer vida normal.

Solo un 10% máximo de pacientes con nefronoptisis, que es la enfermedad renal que padece su hija, tienen el Síndrome de Senior-Lorken.

Por lo que respecta al estudio genético el gen causante mayoritariamente de esta enfermedad es el IQCB1. No me queda claro si le han encontrado alteraciones en el NPHP1. Inicialmente se atribuyó a este gen la enfermedad pero luego se ha visto que es más frecuente que la cause el IQCB1 que también es llamado NPHP3. También el NPHP4 se ha descrito asociado a la enfermedad en algunos casos.

En general solo un 10% máximo de pacientes con nefronoptisis, que es la enfermedad renal que padece su hija, tienen el Síndrome de Senior-Lorken. La mayoría de casos tienen solo afectación renal exclusiva.

En cuanto a la necesidad de hacer un estudio genético se fundamentaría sobretodo de cara a no tener otro hijo afecto. Ella no tendrá hijos afectados pues es una enfermedad recesiva. Y el pronóstico y manejo de la enfermedad no varía significativamente por saber el gen causante.

04

POLIQUISTOSIS
RENAL

Tengo 31 años, hace 3 años me diagnosticaron poliquistosis renal, mi madre estuvo trasplantada durante 20 años, 2 hermanas tuyas también están trasplantadas, un primo mío de 32 años se dializa y mi hermano tiene poliquistosis renal como yo.

Quisiera quedarme embarazada y me gustaría saber que pasos debería de seguir, para que mi hijo no heredara la enfermedad, ando algo perdida en este tema.

Las posibilidades son o no hacer nada en especial y asumir el 50% de riesgo de tener un hijo afecto como tu, o tomar alguna medida reproductiva. Las medidas reproductivas son:

1. **Gestación espontánea con diagnóstico genético prenatal** que consiste en un análisis genético del feto para determinar si presenta la mutación/es que causan la enfermedad en la familia.

Es imprescindible que la familia haya realizado un estudio genético previo al embarazo en el que se haya identificado la mutación/es que causan la enfermedad o los haplotipos ligados a la enfermedad en su familia.

Generalmente el análisis genético fetal se realiza a partir de una biopsia de vellosidades coriónicas que se obtiene entre las semanas 10-12 del embarazo. El diagnóstico prenatal normalmente se solicita en enfermedades muy graves.

2. Otras opciones reproductivas son las **derivadas de técnicas de reproducción asistida (TRAs)**. Entre ellas se puede optar por sustituir los gametos del portador de la mutación genética o alteración cromosómica (espermatozoides o óvulos de donante) o bien por el diagnóstico genético preimplantacional (DGP).

Las posibilidades son o no hacer nada en especial y asumir el 50% de riesgo de tener un hijo afecto como tu, o tomar alguna medida reproductiva.

Es imprescindible que la pareja disponga del estudio genético previo en el que se haya identificado la mutación/es

Esta es una técnica combinada de diagnóstico genético y tratamiento de fecundación in vitro que permite la detección de una determinada alteración genética en el embrión antes de su transferencia al útero materno.

Es imprescindible que la pareja disponga del estudio genético previo en el que se haya identificado la mutación/es que causan la enfermedad o los haplotipos ligados a la enfermedad en su familia.

05

SÍNDROME
ALPORT

Mi familia ha sido diagnosticada de Síndrome de Alport ligado al cromosoma X. Actualmente tengo una hija de pocos meses y me gustaría saber que grado de sordera puede tener y como deberían ser sus controles nefrológicos.

Las mujeres portadoras de ALPORT ligado al sexo pueden tener una leve afectación auditiva en edad adulta.

Es extraordinariamente raro (en medicina nos cuesta decir imposible) que esto aparezca en la infancia. De hecho solo **se debería hacer controles muy ocasionales de orina cuando sea un poco más mayor.**

06

SÍNDROME
NUTCRACKER

¿Qué se sabe del síndrome de Cascanueces con afectación renal? ¿Es hereditario?

El síndrome de Nutcracker («cascanueces») es una causa rara de hematuria macroscópica persistente del riñón izquierdo.

Es debido a la compresión de la vena renal izquierda en la bifurcación formada a la salida de la arteria mesentérica superior en la aorta, produciendo hipertensión de la vena renal y hematuria macroscópica.

No se trata de una enfermedad hereditaria y el manejo es por parte de los urólogos.

IX jornada anual de la AIRG España

16 de Noviembre de 2013
Asociación para la Información y la
Investigación de las Enfermedades
Renales Genéticas.

(Jornada para pacientes, familiares y amigos)

Lugar: Auditorio Novartis: Gran Vía
Corts Catalanes, 764, 08013 Barcelona
Inscripciones en: info@airg-e.org --
airg@airg-e.org

¿Quieres colaborar?



Me gustaría adherirme a AIRG-E en calidad de SOCIO y colaborar económicamente de la siguiente manera:

Ponga una X donde proceda.

Cuota mínima anual de 50€

Aportación voluntaria de ____€ anuales

Mis datos personales son los siguientes:

Nombre: Apellidos:

Dirección: Población: C.P:

Provincia: Teléfono: Email:

Domiciliación bancaria:

ENTIDAD **OFICINA** **CONTROL** **NÚMERO DE CUENTA**
□□□□ □□□□ □□ □□□□□□□□□□

Le agradecemos nos indique enfermedad: _____

DNI y Firma:

Afectado: SI NO

AIRG-E C/ Cartagena nº 340-350 Barcelona 08025 T/ 933 704 968 · 690 302 872
www.airg-e.org E-mail : info@airg-e.org

AIRG
España
Asociación para la información y la
investigación de las enfermedades
renales genéticas

AIRG

España

Asociación para la información y la
investigación de las enfermedades
renales genéticas

www.airg-e.org

AGRADECIMIENTOS:



Otsuka