

NEFROGEN 11

Revista de la asociación para la información y la investigación de enfermedades renales genéticas

AIRG
España
www.airg-e.org

POLYQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

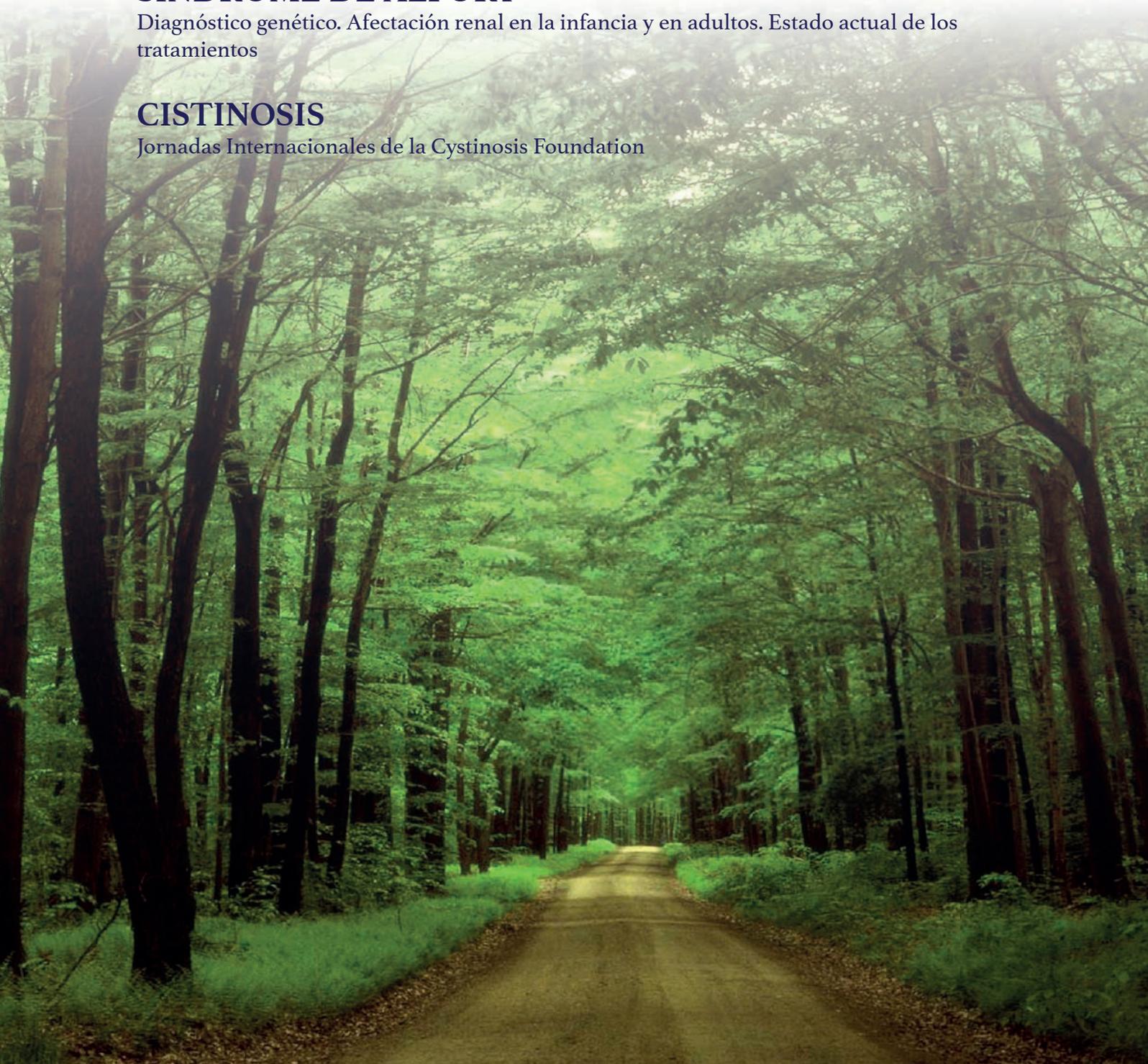
Diagnóstico. Progresión de la enfermedad. Manifestaciones hepáticas. Manejo de las crisis. Importancia de la dieta. Trasplante

SÍNDROME DE ALPORT

Diagnóstico genético. Afectación renal en la infancia y en adultos. Estado actual de los tratamientos

CISTINOSIS

Jornadas Internacionales de la Cystinosis Foundation



ARG 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 Valle Hebrón, 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 Sant Joan de Déu, Barcelona · Dr. Víctor Martínez, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia · Dra. Isabel Martínez, Hospital de Galdakano, Vizcaya · Dra. Judith Martins, Hospital Universitario de Getafe, 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:

Presidenta: M. Carmen Caballero

Vicepresidente: Lluís Bou

Secretaria: Nieves Oset

Tesorero: Naval Espasa

Vocales: Lourdes Sanz, Montserrat Bou, Anna Carreras, Marta Roger, Marta Esparc, Lourdes Escoda, María José Cacharrón, Helena Palomar, Luis Martínez

Maquetación e impresión: Impresión Ofset Derra

ÍNDICE

EDITORIAL.....1

POLIQUISTOSIS RENAL

Diagnóstico de la poliquistosis renal
autosómica dominante.....2

Poliquistosis renal autosómica dominante:
Progresión de la enfermedad 8

Manifestaciones hepáticas en la poliquistosis
renal autosómica dominante 12

Manejo de las crisis quísticas en la
poliquistosis renal autosómica dominante 16

La importancia de la dieta en la
enfermedad renal crónica..... 20

Trasplante renal..... 24

ALPORT

Diagnóstico genético del Síndrome de Alport 28

Afectación renal en la infancia 32

Afectación renal en adultos..... 36

Estado actual de los tratamientos para la
Síndrome de Alport..... 38

CISTINOSIS

Resumen de algunas ponencias que
se presentaron en las Jornadas Internacionales
de la Cystinosis Foundation 42

La Asociación, *¡nuestra fuerza!*

Pertenecer a una Asociación como socio es fácil. Nos apuntamos, normalmente pagamos una cuota anual y nos olvidamos.

Pero la Asociación necesita avanzar. Normalmente la colaboración de unos cuantos voluntarios es la que empuja este avance, pero... ¿es esto suficiente?... no lo es. Seguro que no es suficiente.

Mi experiencia a lo largo de los años me ha demostrado que, si queremos, podemos, siempre podemos hacer algo más si sabemos lo que queremos. Una muy buena amiga siempre aconsejaba a sus hijos cuando le decían a donde querían llegar y lo que querían hacer —si esto es lo que quieres, adelante, haz lo que sea necesario, avanza, seguro que lo consigues—. Y esto es lo que los miembros de la Asociación deberíamos también practicar. Si lo queremos, podemos. Unidos tenemos suficiente fuerza como para conseguirlo. Pero para ello debemos empujar, colaborar y ofrecer al conjunto esta pequeña parte de nosotros que podemos tomar de nuestro tiempo. Una pequeña colaboración, por pequeña que sea, representa una enorme ayuda para avanzar.

El pasado año no tuvimos NEFROGEN, nuestra Revista. Este año la tenemos, sencilla porque actualmente solo depende de la Asociación y no tenemos la ayuda externa que nos facilitaba su edición, pero ahí está, con el resumen de algunas ponencias que se presentaron en estos dos últimos años, pero nos gustaría que el contenido de nuestra Revista no solo contara con los resúmenes de las ponencias sino también con alguna experiencia personal, alguna vivencia o experiencia que nos ayudara a todos a crecer, personalmente y también como Asociación.

Entre nuestros objetivos está el de informar a nuestros Asociados de los avances en la investigación y tratamiento de las enfermedades renales, pero no podemos olvidar que la Asociación nos incluye a todos los que formamos parte de ella y que solo “asociados”, en conjunto, podemos llegar a donde queramos llegar.

Muchas gracias a todos por estar ahí, por vuestra ayuda y por esta pequeña parte de vosotros que deseamos siga llegando para enriquecernos a todos.

Anna Carreras
Vocal AIRG

Diagnóstico de la poliquistosis renal autosómica dominante

Resumen de la ponencia de la Dra. Elisabet Ars
en la Jornada de la AIRG-España,
realizado por el equipo de redacción



Dra. ELISABET ARS

Laboratorio de Biología Molecular Fundació Puigvert
ears@fundacio-puigvert.es

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente y afecta aproximadamente 1 de cada 1000 personas. Se caracteriza por un crecimiento progresivo de los quistes renales de manera que los riñones van aumentando de tamaño y a una cierta edad hace que la función renal decaiga que suele conducir a diálisis o trasplante. Existen otras manifestaciones sistémicas, como quistes en el hígado o en otros órganos, hipertensión arterial, aneurismas intracraneales y anomalías valvulares.

La PQRAD es una enfermedad genética producida por una alteración en el ADN

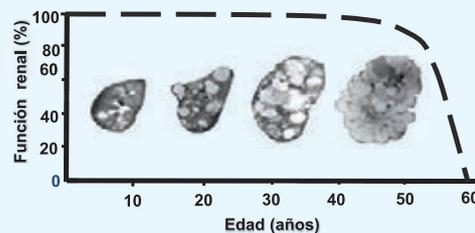
Centrándonos en el diagnóstico genético de la PQRAD, y para hacer una introducción al respecto, decir que la PQRAD es una enfermedad genética, es decir que está producida por una alteración en el ADN. El ADN es el libro de la vida donde están escritas las instrucciones en forma de genes (con un código de 4 letras) para que funcione todo nuestro organismo. Esta información se transcribe en otra molécula (ARN mensajero) que posteriormente se traducirá a proteína, que son las moléculas que realmente tienen función. Cuando la información que está en el ADN está

POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE (PQRAD)

- Es la enfermedad renal hereditaria **más frecuente**:

Afecta a 1 de cada 1000 personas

- Progresiva aparición de quistes renales con la edad que suelen conducir a diálisis o trasplante



Quistes renales bilaterales
(\uparrow Volumen_{renal} \leftrightarrow \downarrow Función Renal)

- Se asocia a otras manifestaciones sistémicas:

- Poliquistosis hepática / quistes en otros órganos
- Hipertensión Arterial
- Aneurismas intracraneales
- Anomalías valvulares

alterada (mutada), la información se transcribe mal y la proteína, que es la que va a trabajar, no funciona correctamente, tiene una forma distinta, o simplemente no se produce, y esto da lugar a que, aparezcan los quistes característicos de la PQRAD.

En la PQRAD, este gen mutado no es único, aunque es una enfermedad monogénica, pueden ser dos: el gen *PKD1*, que es el responsable del 85% de los casos y que es uno de los genes más grandes y complejos del genoma, y el gen *PKD2*, responsable del 15% de casos restantes.

Los pacientes que tienen una alteración en el gen *PKD1*, a una cierta edad, tienen mayor número de quistes, que los que tienen una mutación en el gen *PKD2*. Como la función renal

está correlacionada con el volumen renal, que viene determinado por el número de quistes, la edad media de inicio de diálisis de los pacientes con mutación en *PKD1* es actualmente unos 20 años más temprana que los pacientes con mutación en *PKD2* (58 y 79 años respectivamente).

Estas edades medias de

inicio de diálisis han aumentado considerablemente en los últimos 10 años y se atribuye a un mejor manejo del paciente y a una mejora en la calidad de vida de éstos.

La PQRAD es una enfermedad genética que se hereda, es decir que nuestro DNA lo transmitimos a los hijos, y se hereda con un patrón autosómico dominante, como su propio nombre indica. Esto significa que de cada gen autosómico (aquellos que se encuentran en los cromosomas

1 al 22) tenemos dos copias, la copia del gen que hemos heredado de nuestro padre y la copia del gen que nos ha dado nuestra madre. Una persona que tiene una de estas dos copias mutadas tiene una probabilidad del 50% de transmitir esta copia a cada uno de sus descendientes, independientemente de si es niño o niña.

En un 10-15% de los casos de PQRAD, el paciente no tiene ningún familiar afectado. Eso quiere decir que a esa persona se le ha producido la mutación *de novo*. Esta persona es la primera de su familia que se le ha mutado el gen y, a partir de ella, sí que la probabilidad de tener un hijo/a afectado/a será del 50%.

El diagnóstico de la PQRAD se puede hacer por técnicas de imagen o por un estudio genético. Lo habitual es el diagnóstico por imagen, siendo la técnica estrella la ecografía tanto para el diagnóstico como para el seguimiento, permitiendo además detectar quistes en toda la cavidad abdominal, tanto renales como hepáticos, entre otros órganos. Los criterios ecográficos para el diagnóstico de la PQRAD en pacientes con antecedentes familiares de la enfermedad se basan en el número de quistes renales presentes en función de la edad del paciente:

- De 15 a 39 años: diagnóstico de PQRAD si existen 3 o más quistes entre los dos riñones.
- De 40 a 59 años: diagnóstico de PQRAD si hay 2 o más quistes en cada riñón.
- Mayores de 60 años: diagnóstico de PQRAD si hay 4 o más quistes en cada riñón.

Se excluye la enfermedad en personas con 40 años o más y con antecedentes familiares que presenten menos de 2 quistes en cada riñón.

El diagnóstico de la PQRAD se puede hacer por técnicas de imagen o por un estudio genético

Existen otras técnicas de imagen que no se utilizan en la rutina debido a su complejidad como el TAC o la resonancia magnética.

El diagnóstico genético de la PQRAD actualmente sólo es necesario en unos casos muy concretos, ya que es muy laborioso y costoso económicamente. Las indicaciones del diagnóstico genético son:

Familiar sin criterio ecográfico claro de PQRAD que desea donar el riñón a alguno de sus familiares afectados. Para ello, se estudia el familiar afectado para identificar la mutación causante de la enfermedad en los genes *PKD1* o *PKD2* y, posteriormente, se analiza si el candidato a ser donante de riñón tiene o no la mutación.

Pacientes sin antecedentes familiares de la enfermedad.

En el 10-15% de pacientes con la mutación *de novo* es importante el diagnóstico de PQRAD ya que, como el paciente suele ser joven y la enfermedad está empezando, el diagnóstico por imagen se podría confundir con alguna otra enfermedad que también genera quistes en el riñón. También estaría indicado en casos en que hay una asimetría renal (un riñón tiene muchos quistes y el otro pocos), cuando el paciente empieza con insuficiencia renal y aunque los riñones tengan quistes, se mantienen en un tamaño renal o cuando hay manifestaciones

extrarenales atípicas, no propias de la PQRAD, así como en casos que la enfermedad sea muy leve.

Pacientes con un inicio muy precoz de la enfermedad. En estos casos puede existir la implicación de otros genes y, de cara al consejo genético para los padres si quieren tener otro hijo/a, es importante tenerlo en cuenta.

Pacientes que desean un futuro diagnóstico genético preimplantacional o prenatal.

El diagnóstico genético de la PQRAD se puede abordar a partir de 2 aproximaciones. Una de ellas es con la colaboración de todos los familiares posibles (afectos y no de la enfermedad). Con esta estrategia se determina cuál es la copia del gen que un progenitor afecto ha transmitido a sus hijos afectados y al sano. Actualmente ya no se utiliza esta estrategia

ya que las técnicas de secuenciación se han abaratado y se opta por el análisis mutacional de los genes implicados *PKD1* y *PKD2* (análisis letra por letra de ambos genes). Esta estrategia permite identificar cuál es la mutación concreta con los estudios que se realizan, cada vez más se puede correlacionar la genética con el pronóstico de la enfermedad. Por otro lado, no siempre es posible identificar la mutación causante de la enfermedad, lo que no excluye el diagnóstico de PQRAD. Las ventajas del diagnóstico genético,



El diagnóstico genético puede influir en las decisiones reproductivas

que es vitalicio, puede influir en las decisiones reproductivas y que facilita el diagnóstico definitivo de los familiares de un paciente de PQRAD. Es imprescindible que el diagnóstico genético siempre vaya acompañado de un consejo genético, un proceso de comunicación entre el paciente y el profesional, donde se le informa sobre el riesgo de padecer, transmitir, prevenir o tratar la enfermedad, así como se le ofrece una guía para tomar sus propias decisiones de forma autónoma y no dirigida.

El diagnóstico genético preimplantacional consiste en analizar la mutación que ya conocemos, identificada previamente en el progenitor afecto de PQRAD, en embriones obtenidos por fecundación in vitro y, posteriormente se implantan aquellos embriones que no tengan la mutación y por lo tanto no vayan a desarrollar PQRAD al útero materno. Todo este proceso requiere conocer previamente la mutación causante de la PQRAD en el progenitor afecto y que la pareja se someta a un estudio de aptitud que realiza el equipo de reproducción asistida, tanto a nivel ginecológico como andrológico. El paso siguiente es realizar un estudio de informatividad. Esto significa estudiar la posibilidad de identificar la mutación a partir de las ínfimas cantidades de ADN que se obtienen de una única célula (del orden de $10^{-15}g$) y con una fiabilidad mayor del 90%. Esto puede suponer el trabajo de varios meses y el coste adyacente. Cuando todo esto está ya preparado, se procede al proceso propiamente de reproducción asistida. Esto implica la administración de una serie de hormonas a la mujer, en dis-

tintos momentos del ciclo menstrual para provocarle una estimulación ovárica, es decir, que el ovario ese mes produzca tantos óvulos como sea posible. Cuando llega un día determinado, se le practica una punción folicular para extraerle estos óvulos. En el laboratorio se realiza una ICSI (inyección intracitoplasmática del espermatozoide), es decir, que se inyectan espermatozoides de la pareja obtenidos anteriormente a cada óvulo, por lo que la primera célula (cigoto) se produce in vitro. Este cigoto se empieza a dividir y en el día 3, en el momento en que hay de 6 a 8 células, se extrae una de estas células. De esta célula, se extrae el ADN contenido, y se analiza en busca de la mutación causante de la PQRAD en el progenitor afecto. Este proceso se realiza con diferentes embriones obtenidos in vitro, y se seleccionan aquellos en los que el análisis genético ha salido negativo, es decir, que no tienen la mutación causante de la PQRAD, para ser implantados en el útero materno (un máximo de 2 embriones).

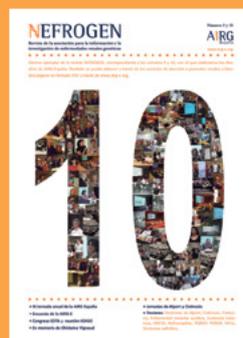
Este es un proceso que actualmente se realiza, pero que es muy complejo. Que finalmente haya éxito, requiere que cada una de las etapas mencionadas también hayan tenido éxito. Con esta técnica, la tasa de embarazo que se consigue actualmente es del 40%.

No siempre es posible identificar la mutación causante de la enfermedad

REVISTA

NEFROGEN

10 años compartiendo información



Esta revista está diseñada para ayudar y proporcionar información sobre las enfermedades renales genéticas.

También nos puedes encontrar en:

Web: www.airg-e.org

E-mail: info@airg-e.org

Tel.: 690 302 872

Poliquistosis renal autosómica dominante: Progresión de la enfermedad

Resumen de la ponencia del Dr. Víctor Martínez Jiménez
en la Jornada de la AIRG-España
realizado por el equipo de redacción



DR. VÍCTOR MARTÍNEZ JIMÉNEZ

Servicio de Nefrología
Hospital Virgen de Arrixaca (Murcia)

En la progresión de la poliquistosis renal dominante las preguntas más habituales de los pacientes en la consulta son: ¿Cómo va mi enfermedad?, ¿cómo evoluciona?, ¿estoy estable?, ¿necesitaré diálisis?

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), por su alta prevalencia, la padece una de cada mil personas, no se puede considerar como enfermedad rara.

Podemos dividir su evolución en dos fases, la inicial y la tardía, separadas por el concepto de enfermedad renal crónica. El ponente detalló detenidamente cada una de las fases, haciendo hincapié en los parámetros fisiológicos (los quistes), los valores analíticos (el filtrado glomerular) y el seguimiento periódico del nefrólogo a lo largo de todo el proceso.

Los factores genéticos, la hipertensión arterial y el denominado volumen renal determinan la progresión de la enfermedad.

Diferencias en la progresión según esté afectado el gen PKD1 o el PKD2.

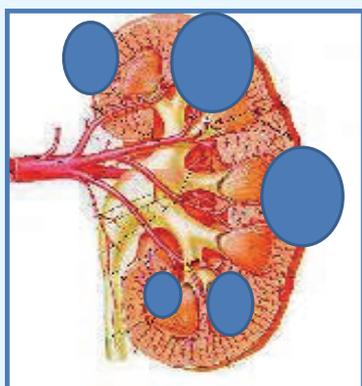
Los afectados en PKD1 suelen comenzar antes la diálisis, alrededor de los sesenta años. Con PKD2 puede ser veinte años más tarde. El control de la hipertensión y el volumen renal, es decir, la medida del tamaño de los riñones obtenido gracias a las modernas técnicas de imagen está considerado como el mejor indicador del pronóstico de la enfermedad, ya que a mayor volumen renal suele haber un deterioro proporcional de la función renal. Otros factores menores, como la proteinuria, la hematuria, la hipertrofia del

Podemos dividir su evolución en dos fases, la inicial y la tardía

FASES DE LA PROGRESIÓN

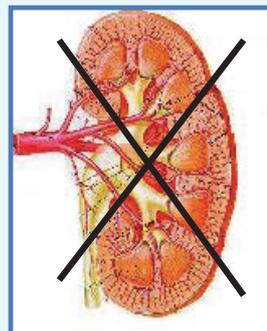
FASE PRECOZ

- Quistes Renales
- Fx renal normal: Creat



FASE TARDÍA

- ERC: ↑Creat y ↓ FG
- Hasta precisar TRS



ventrículo izquierdo, el ácido úrico y el colesterol son también indicadores para el pronóstico.

La cuestión importante es comprender que la evolución de la función renal es lo que marca la progresión de la enfermedad.

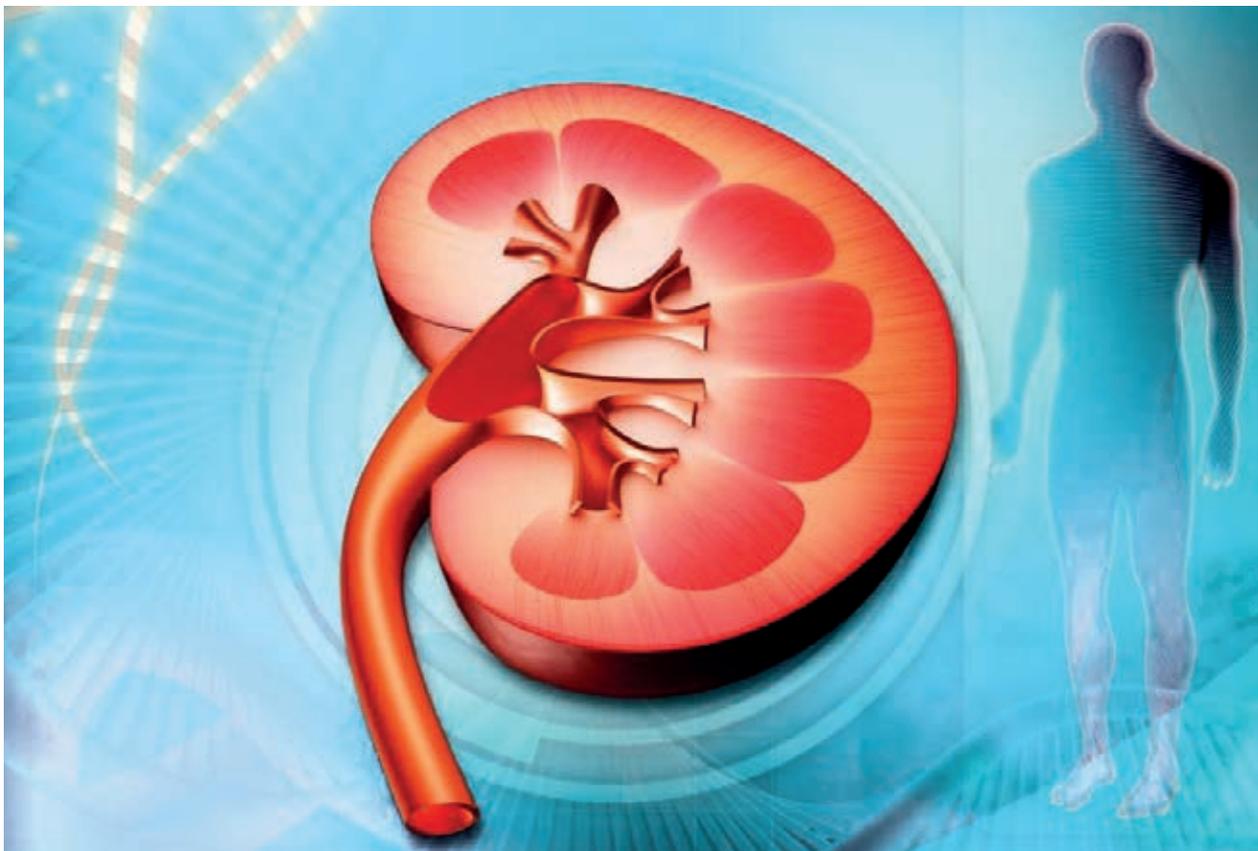
Se recomienda a ingestión de dos a tres litros de agua diarios (nunca en diálisis), el control en el consumo de fármacos nefrotóxicos (como los antiinflamatorios), así como el evitar las situaciones de riesgo con trauma (deportes de contacto, por ejemplo).

El embarazo no está contraindicado en mujeres normotensas con función renal normal. No precisan un seguimiento especial, pero de-

ben controlar especialmente la TA. En referencia al riesgo que para la salud puede tener el embarazo en las mujeres con PQRAD que presente insuficiencia renal o hipertensión arterial tienen más riesgo de preeclampsia y pérdida fetal. La entrada en la enfermedad renal crónica desaconseja, por arriesgado, la posibilidad del embarazo.

No hay mayor incidencia del cáncer de riñón entre los pacientes poliquísticos, aunque la dificultad para el diagnóstico suele estar en el análisis de las imágenes del riñón afectado cuando se trata de identificar los carcinomas por la complejidad de los quistes.

El embarazo no está contraindicado en mujeres normotensas con función renal normal



La hemodiálisis, la diálisis peritoneal y el trasplante son las tres modalidades de terapia renal substitutiva. Cada una de ellas tiene ventajas e inconvenientes y en cada caso se elegirá la más apropiada siendo el trasplante, la más favorable, siempre que se pueda.

CONCLUSIONES

- El deterioro progresivo de fx renal (ERC) marca el **pronóstico** de la PQRAD
- Principales **factores de progresión**: genéticos, HTA y volumen renal; siendo éste el mejor predictor pronóstico (fase precoz)
- **Embarazo** no contraindicado en mujeres fx renal normal y TA controlada
- **Cáncer renal** no es más frecuente en PQRAD, pero es más difícil de diagnosticar
- **Elegir tipo TRS** en función de la situación. Trasplante Renal es el de elección

Manifestaciones hepáticas en la poliquistosis renal autosómica dominante

Resumen de la ponencia de la Dra. Judith Martins
en la Jornada de la AIRG-España
realizado por el equipo de redacción



DRA. JUDITH MARTINS

Servicio de Nefrología
Hospital Universitario de Getafe

La Poliquistosis Renal Autosómica dominante afecta a otras partes del cuerpo, entre ellas el hígado.

Para que se considere afectación hepática tiene que haber por lo menos 20 quistes en el hígado.

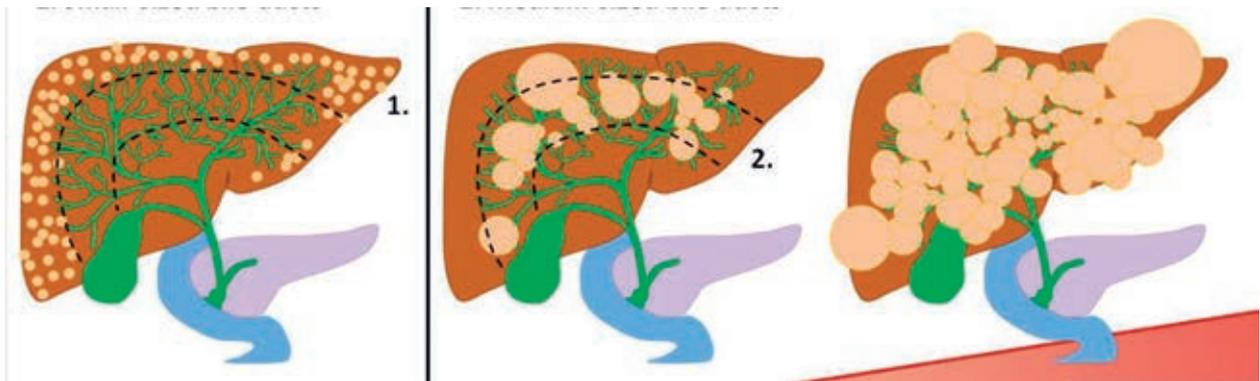
La afectación en las personas varía mucho. La prevalencia aumenta con la edad y también con el descenso de la función renal. Los factores que aumentan el riesgo son la edad, como hemos dicho antes y el sexo. En las

crecen mucho y comprimen el hígado es cuando se deberá tratar para reducir la compresión.

No suelen presentar muchas complicaciones y como son asintomáticos no se suelen tratar. En algunos casos puede surgir alguna complicación por infección, con síntomas de dolor y fiebre o hemorragia. En este último caso los síntomas son de dolor pero suele ser muy excepcional.

Sólo se trata la enfermedad muy sintomática y el tratamien-

Sólo se trata la enfermedad muy sintomática y el tratamiento suele ser quirúrgico



mujeres tienen un papel fundamental los estrógenos, por lo que se deberían evitar los anticonceptivos y la terapia hormonal substitutiva. En los niños tienen un crecimiento continuo con la edad pero su crecimiento es muy lento.

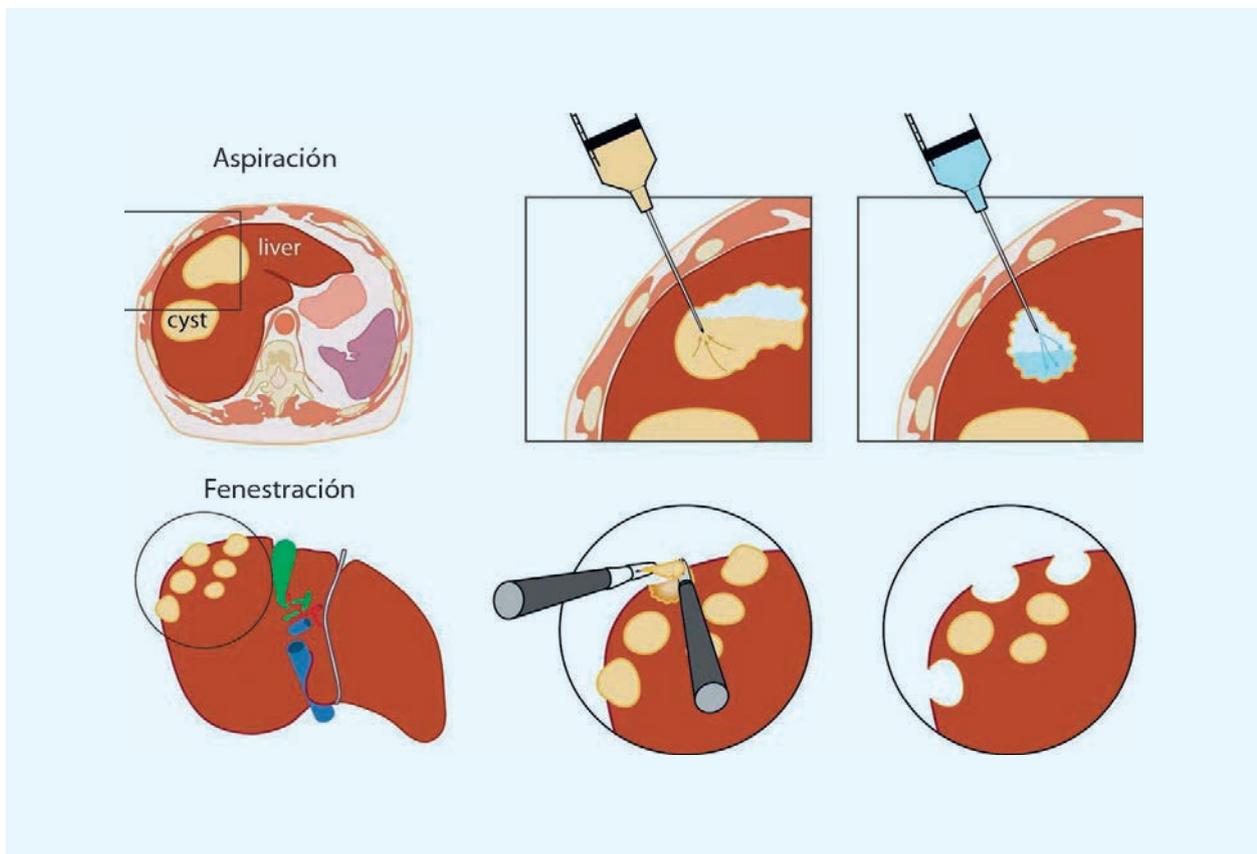
Se recomienda el diagnóstico por imagen puesto que el diagnóstico mediante analítica suele ser difícil de ver porque el hígado no tiene afectada su función.

Normalmente suelen ser asintomáticos y la afectación es distinta de una enfermedad como tal. La función del hígado se suele mantener a pesar de los quistes. Cuando los quistes

sueen ser quirúrgico. Mediante aspiración del quiste, en el caso de un quiste dominante, o si hay muchos quistes con la extirpación de una parte del hígado. En casos muy graves se puede plantear un trasplante hepático.

La detección precoz no aporta ventajas puesto que no hay tratamiento para frenar el crecimiento y tampoco se recomienda radiología de rutina.

Cuando hay afectación hepática lo más recomendable es evitar los estrógenos, la cafeína y los fármacos que acumulen también cafeína.



SÍNTOMAS POR COMPRESIÓN HEPÁTICA

- Crecimiento hígado compresión de otros órganos
- Distensión y dolor abdominal (más frecuente)
- Reflujo gastroesofágico
- Saciedad temprana
- Náuseas y vómitos
- Hernias...

Los audios de las jornadas

¿Sabes que algunas de las últimas jornadas de la AIRG-E están disponibles en audio en la página web?

Los puedes escuchar al momento o bien descargártelos para oírlos luego.

Solo tienes que acceder a la web:

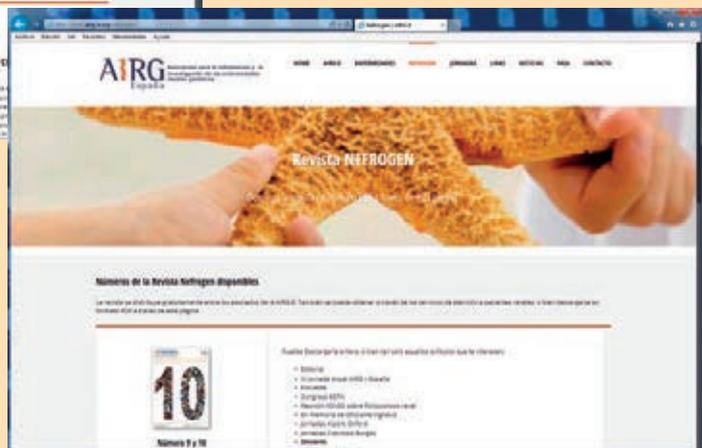
www.airg-e.org

Una vez allí, entrar en la pestaña “Jornadas”

y una vez dentro escoger en cada jornada su página de audio

De cada uno de ellos disponemos de las ponencias médicas, de los testimonios de los pacientes y asociaciones y de talleres de adultos y pediátrico, con cada una de las preguntas que los asistentes realizaron a los médicos.

¡No te lo pierdas!



Manejo de las crisis quísticas en la poliquistosis renal autosómica dominante

Resumen de la ponencia del Dr. Alberto Ortiz
en la Jornada de la AIRG-España
realizado por el equipo de redacción



DR. ALBERTO ORTIZ

Nefrología, IIS-FJD
Coordinador REDINREN

La nefrona, la unidad funcional del riñón, está compuesta por el glomérulo, la unidad de filtrado de la sangre, y el túbulo, el conducto de reabsorción del material filtrado.

El quiste es un embolsamiento del túbulo que acaba perdiendo contacto con el conducto original.

La crisis quística se presenta con un episodio de dolor acompañado por otros síntomas como la hematuria, sangre en la orina, o la fiebre.

Las causas de esta crisis pueden deberse a un sangrado o a una infección. En ambos casos el aumento de líquido, sangre o leucocitos, genera un aumento de la presión en el quiste y, por tanto, dolor, con independencia del tamaño del quiste. En algunos casos, la rotura del quiste puede generar hematuria, aunque con muy poca sangre se logra una

tinción llamativa. Se puede estudiar con pruebas de imagen, pero la localización suele ser difícil.

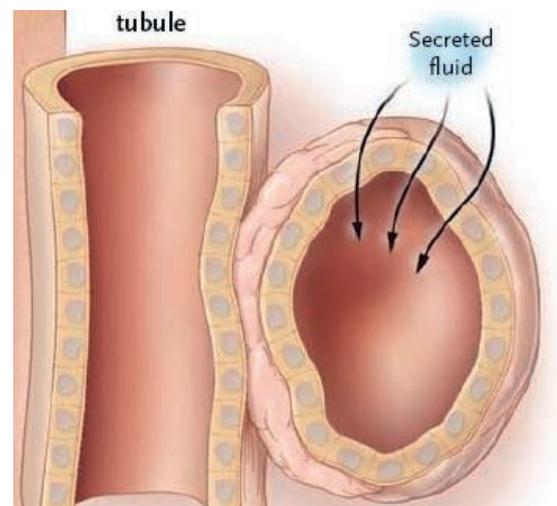
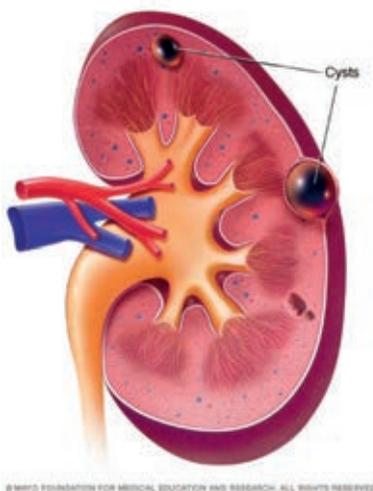
El tratamiento suele ser reposo, analgésicos para el dolor y abundante hidratación para ayudar a diluir la orina y la posible formación de coágulos

Si el sangrado es reciente, puede llegar a evidenciarse mediante un TAC. Pero solo se estudia el tema si el problema es persistente en el tiempo.

El tratamiento suele ser reposo, analgésicos para el dolor y abundante hidratación para ayudar a diluir la orina y la posible formación de coágulos, ya que su expulsión puede ser dolorosa.

En los casos de infección, una bacteria habrá entrado en el quiste y reproduciéndose aislada del organismo. La acción de los leucocitos, los glóbulos blancos o defensas, aumentarán la presión

en el quiste y causarán el dolor. Pero por tratarse de una infección también habrá fiebre. En estos casos la dificultad estriba en poder identificar el tipo específico de bacteria y conseguir un anti-



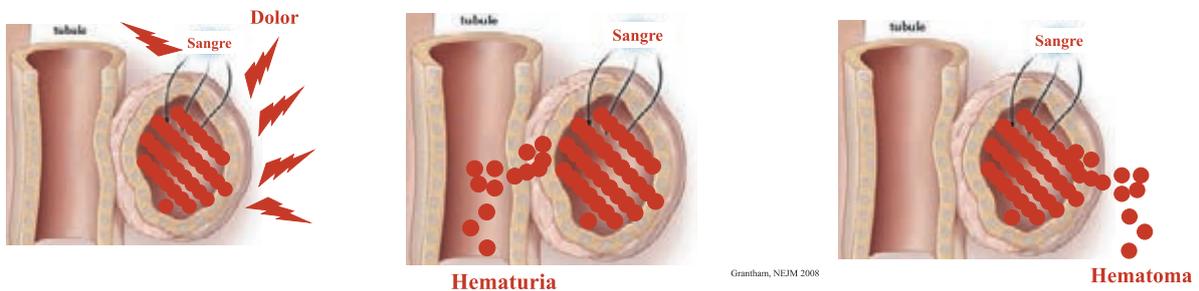
Quiste renal

biótico eficaz capaz de acceder al interior del quiste, como, por ejemplo, las quinonas.

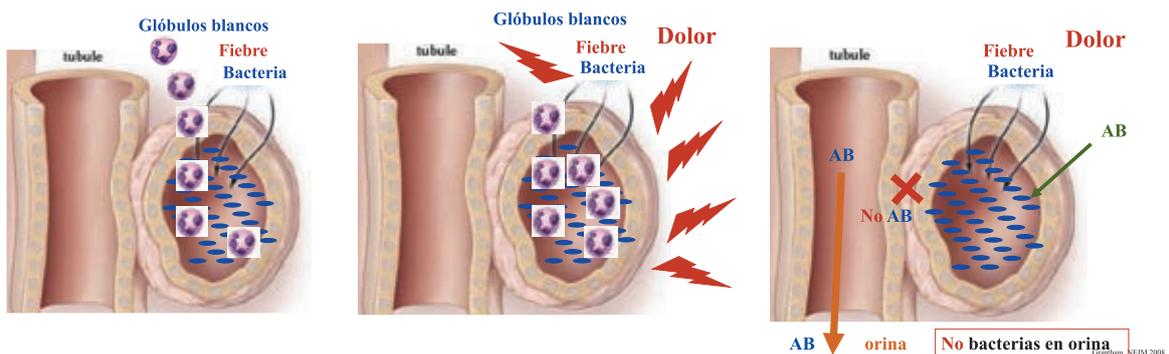
En estos casos, se ha de plantear un diagnóstico diferencial con la Pielonefritis o con las infecciones clásicas de orina, con las cuales comparten síntomas. También hay que diferenciarlo de la litiasis o piedras en el riñón, propia de lugares calurosos o con aguas calcáreas. En la crisis quística el tipo de dolor es más concentrado y específico, mientras que en la litiasis lo característico son las contracciones propias del cólico nefrítico.

En la crisis quística el tipo de dolor es más concentrado y específico

SANGRADO DEL QUISTE



INFECCIÓN DEL QUISTE



RESUMEN

- Los quistes pueden producir dolor agudo o crónico
- El dolor agudo (crisis quística) puede estar relacionado con sangrado de quiste, infección de quiste o de riñón, o litiasis
- Las causas se pueden distinguir por síntomas acompañantes, pero suelen ser necesarias pruebas de imagen (radiología)
- El tratamiento del dolor suele ser sintomático con analgésicos (fármacos que quitan el dolor)
- El tratamiento del sangrado suele ser conservador
- La infección requiere antibióticos
- La intervención invasiva no suele ser necesaria

La importancia de la dieta en la enfermedad renal crónica

Resumen de la ponencia de la Dra. Anna Morera Torres
en la Jornada de la AIRG-España
realizado por el equipo de redacción



DRA. ANNA MORERA TORRES

Fundació Althaia

La dieta no es la misma si estamos en insuficiencia renal inicial o nos hallamos ya en tratamiento renal sustitutivo.

Como norma general, la dieta debe ser variada y si nos hallamos en pre-diálisis o hemodiálisis, hay que controlar los alimentos ricos en proteínas, fósforo, sal y potasio.

Sal / potasio

El control de la presión arterial es fundamental. Por lo que se recomienda una dieta sin sal. Se pueden añadir especias, ajo o perejil a los alimentos, evitando la sal, incluso las bajas en sodio.

Si nos hallamos en pre-diálisis o hemodiálisis, hay que controlar los alimentos ricos en proteínas, fósforo, sal y potasio

Café y té

Debemos evitar la cafeína y la teína. Si nos apetece tomar café, mejor tomarlo descafeinado. Es preferible sustituir el café por infusiones de hierbas o tes sin teína.

Proteínas

Perdemos proteínas por la orina, por lo que en cada caso el médico o nuestra enfermera nos indicará la cantidad de proteínas que debemos tomar, sin que pueda exceder de dos raciones al día. Son preferibles las proteínas vegetales a las de origen animal, y dentro de éstas, es conveniente evitar las carnes rojas.



Mantener un buen estado nutricional del paciente



Nutrientes que podemos controlar con la dieta

Las carnes

Las carnes blancas como el pollo, el pavo, el conejo o la carne de cerdo son mejores que los bistecs de ternera o de buey.

El pescado

Mejor pescado blanco que azul. Conviene, sin embargo, de vez en cuando tomar pescado azul por la aportación de omega 3.

Verduras

Se recomienda saltearlas primero para que eliminen agua. La verdura congelada pierde potasio. En estadios de insuficiencia avanzada, es conveniente hervir la verdura dos veces.

Agua

Es fundamental ingerir cantidades elevadas de agua. No hay limitación de agua, al contrario, es conveniente beber mucho. Sin embargo, si estamos en pre-diálisis o diálisis la recomendación es que por cada litro de orina la cantidad de agua no exceda de 1,5 litros.

Potasio

Los riñones no filtran el potasio y va directamente a la sangre, lo que puede provocar fatigas, diarrea e incluso temblores de piernas.

Recomendaciones:

La manzana, la pera o la sandía son recomendables. También el melocotón y la piña en almíbar.

En estadios de insuficiencia avanzada, es conveniente hervir la verdura dos veces

Aguacate y plátano no conviene por contener mucho potasio.

Legumbres, 50 gr.

Es conveniente sacar una piel gruesa de las patatas puesto que en la piel recoge la sal de la tierra.

Se deben evitar los caldos preparados, las patatas chips y todos los alimentos en conservas porque normalmente contienen demasiada cantidad de sal.

**Es
fundamental
ingerir
cantidades
elevadas de
agua**



Agua y sodio

Trasplante renal

Resumen de la ponencia de la Dra. Cristina Canal
en la Jornada de la AIRG-España
realizado por el equipo de redacción



DRA. CRISTINA CANAL

Fundació Puigvert

España es un país generoso. Hay gran cantidad de donantes, por delante de EEUU, Gran Bretaña, Francia o Alemania. En nuestro país tenemos unos 40 donantes por millón de habitantes, cifra muy elevada.

Hay dos tipos de donante: de cadáver e inter vivos.

La donación de cadáver es a corazón parado o por retirada de soporte vital. Actualmente se admite que sea donante una persona en esta situación.

La mejor opción, no obstante, es la de trasplante de donante vivo, de la que tenemos 3 tipos:

España es un país generoso. Hay gran cantidad de donantes

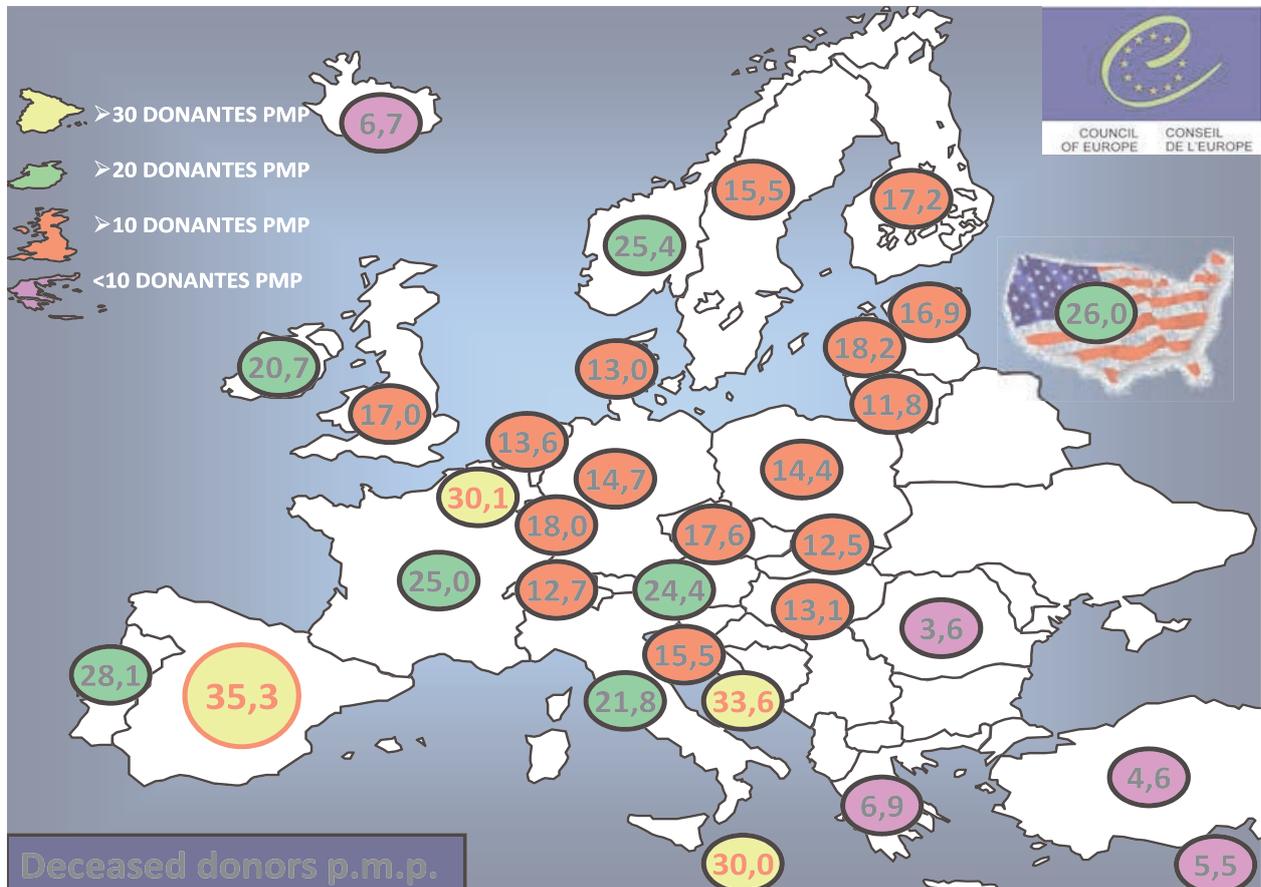
– Trasplante directo, de familiares o amigos

– Trasplante cruzado, para quienes tienen grupo sanguíneo diferente. La incompatibilidad de grupo sanguíneo ya no es impedimento. Desde 2008 se puede hacer trasplante cruzado. En España

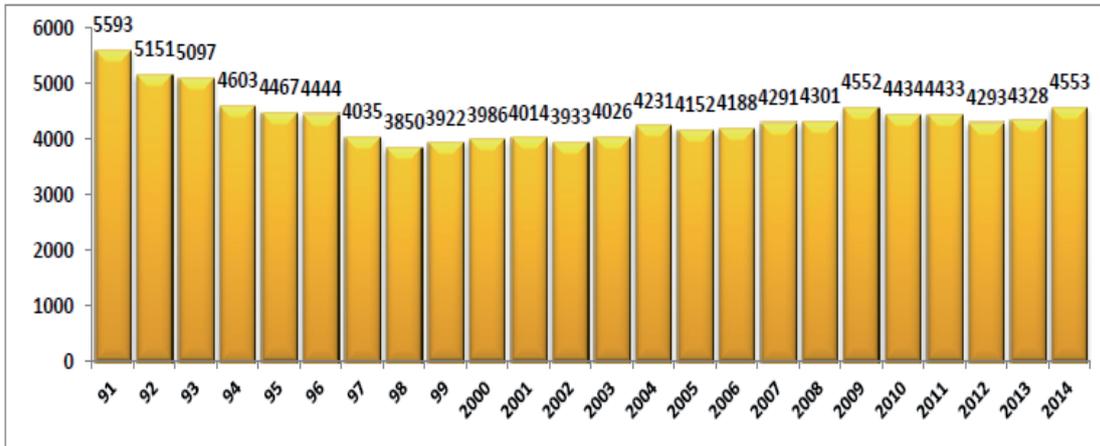
hay 430 parejas y tiene la ventaja que es menos costoso, beneficia a otras parejas y la edad no es impedimento.

Ventajas del trasplante cruzado:

- Menor carga inmunosupresora
- Beneficia a otras parejas incompatibles
- Intercambios ganando edad

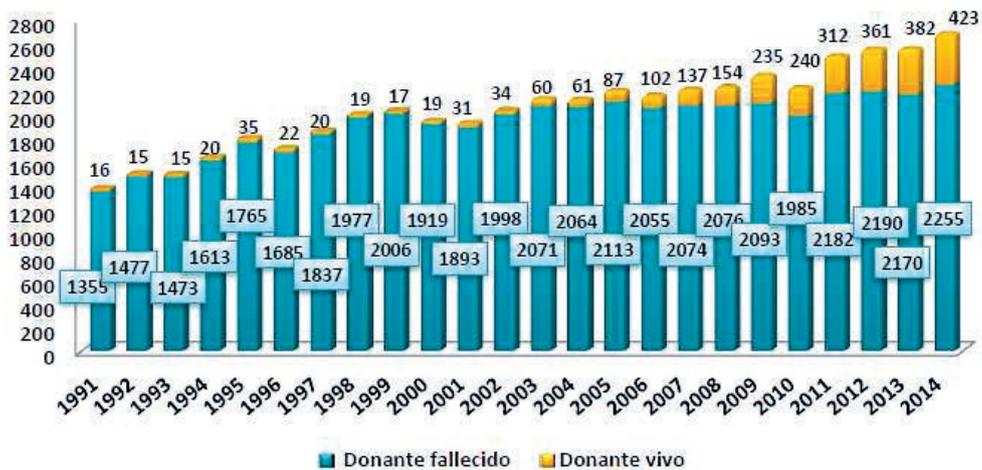


LISTA DE ESPERA



Número de pacientes en lista de espera en España. 1991-2014

Memoria de Transplante Renal 2015 ONT



Evolución de TRDV_TRDF

– Trasplante ABO-incompatible.

Ventajas del trasplante ABO incompatible:

- Más predisposición a donar
- Menos impacto psicológico en caso de complicaciones
- Mayor probabilidad de programar de forma inmediata

Para un trasplante se analizan muchos factores, entre otros los anticuerpos.

El riñón antiguo se deja, no se extrae, como norma general.

El rechazo por fortuna es muy escaso, un 10% aproximadamente, que se produce mayormente durante el primer año. Se deberán tomar pastillas anti rechazo.

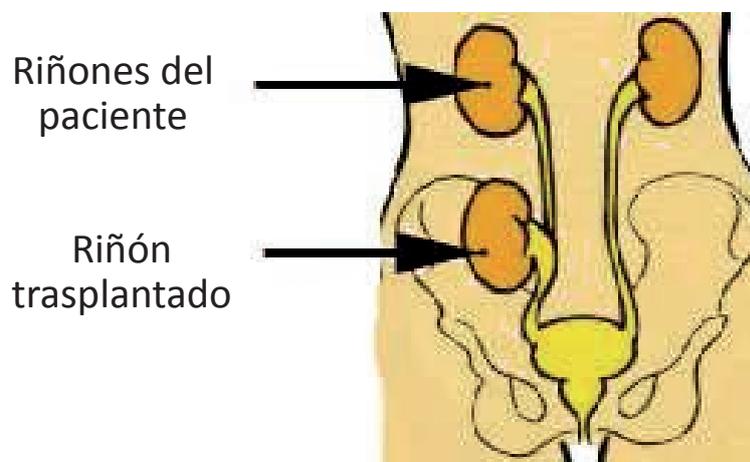
Conclusiones:

El trasplante renal, excepto en casos con contraindicación absoluta, es el tratamiento sustitutivo renal de elección.

**El 50 %
aproximadamente
de personas que
esperan trasplante
están en diálisis**

- La donación en asistolia ha permitido aumentar el número de donantes.
- El trasplante renal de donante vivo (TRDV) es la primera opción, si existe la posibilidad.
- La incompatibilidad de grupo sanguíneo o la prueba cruzada positiva no son motivo para descartar la posibilidad de un TRDV.

El 50 % aproximadamente de personas que esperan trasplante están en diálisis.



Diagnóstico genético del Síndrome de Alport

Resumen de la ponencia de la Dra. Gema Bullich
en la Jornada de la AIRG-España
realizado por el equipo de redacción



DRA. GEMA BULLICH

Laboratorio de Biología Molecular
Fundación Puigvert. Barcelona

El diagnóstico genético es el análisis del material genético con el fin de **detectar mutaciones que causan una enfermedad** o provocan un aumento del riesgo de desarrollarla.

Dicho diagnóstico es vitalicio, influye en las decisiones reproductivas y tiene implicaciones para los familiares.

La enfermedad genética es aquella que está producida por alteraciones en los genes y en el caso del Síndrome de Alport existen diferentes formas:

- NEFROPATÍA COLÁGENO IV ($\alpha3$, $\alpha4$) / SA autosómico dominante
- Síndrome de Alport autosómico recesivo
- Síndrome de Alport ligado al cromosoma X.

De estas formas, las más severas son el Síndrome de Alport autosómico recesivo y el ligado al

cromosoma X cuando afecta a varones.

Cabe la posibilidad de que existan casos que se denominan “de novo” cuando la mutación genética no es heredada sino que el propio paciente la ha generado.

El diagnóstico genético siempre va acompañado del consejo genético que es un proceso de comunicación mediante el cual un profesional asesora al paciente y/o a la familia que padece una enfermedad genética, ofreciéndole información acerca de la enfermedad, riesgos, probabilidades de transmisión y prevención.

La enfermedad genética es aquella que está producida por alteraciones en los genes

CLÍNICA SÍNDROME DE ALPORT

PREVALENCIA: 1/5.000 – 1/10.000

CLÍNICA

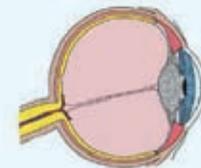
Enfermedad renal



Sordera neurosensorial



Alteraciones oculares



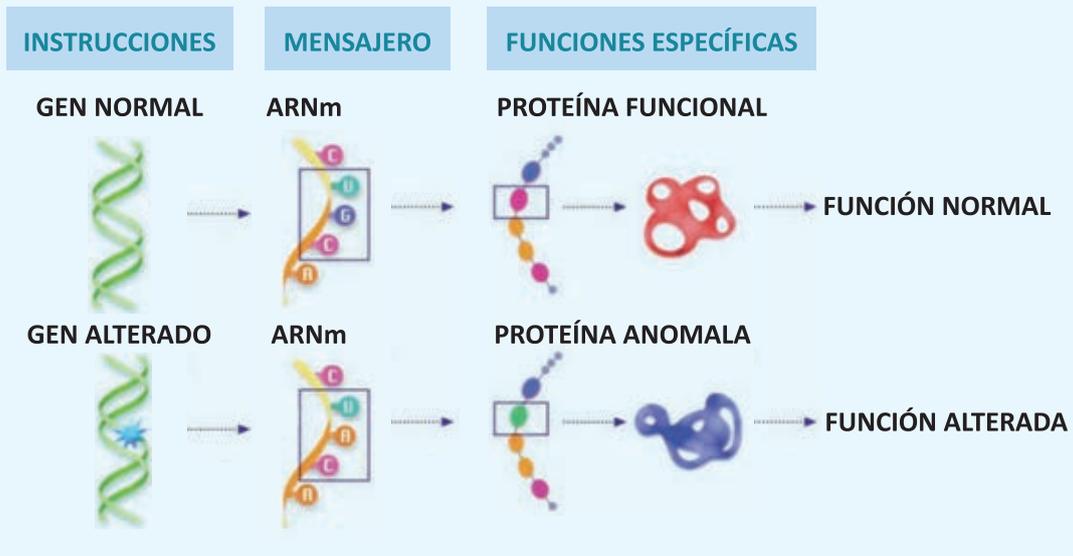
CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

Antecedentes familiares?



Diagnóstico genético: análisis del ADN

ENFERMEDAD GENÉTICA: enfermedad producida por alteraciones en los genes (ADN).



ADN

Con el diagnóstico prenatal se puede determinar si el feto presenta la mutación/es que causan la enfermedad

El diagnóstico genético está regulado por la Ley 14/2007 de investigación biomédica que establece la obligación de que los pacientes firmen un consentimiento informado así como la obligación de los profesionales de proporcionar consejo genético una vez obtenidos los resultados.

Existen diversas opciones reproductivas:

- 1) No actuar: concepción natural sin diagnóstico.
- 2) Medidas preconceptivas:
 - Técnicas Reproducción Asistida (TRA):
 - Donante de semen o de óvulo
 - Adopción

3) Diagnóstico prenatal

4) Diagnóstico preimplantacional (DGP)

Con el diagnóstico prenatal se puede determinar si el feto presenta la mutación/es que causan la enfermedad.

Las ventajas e inconvenientes de este diagnóstico son los siguientes:

Ventajas:

- Fecundación natural
- Rápido
- Menor complejidad
- Menor coste

Inconvenientes:

- No evita la concepción de un hijo afectado
- Implica interrupción del embarazo si es afectado
- Impacto psicológico

Con el diagnóstico preimplantacional se analiza una determinada mutación genética en



Diagnóstico prenatal

los embriones obtenidos por fecundación *in vitro*, procediéndose a transferir los caracterizados como sanos.

Las ventajas e inconvenientes de este diagnóstico son los siguientes:

Ventajas:

- Evita tener que interrumpir el embarazo

- Éticamente menos complejo

Inconvenientes:

- Requiere fecundación *in vitro*
- Tasa de embarazo de aproximadamente el 40%
- Elevado coste
- Impacto psicológico



Biopsia embrión

El Síndrome de Alport
**Afectación renal
en la infancia**

Resumen de la ponencia del Dr. Alvaro Madrid Aris
en la Jornada de la AIRG-España
realizado por el equipo de redacción



DR. ÁLVARO MADRID ARIS

Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

El síndrome de Alport es una enfermedad hereditaria que afecta a las membranas basales, causada por alteraciones en una de sus proteínas estructurales: el colágeno tipo IV.

Existen diferentes tipos de colágenos en las diversas partes del cuerpo, pero el Colágeno Tipo IV se encuentra exclusivamente en las membranas basales. La membrana basal es como el "suelo" donde se depositan las células y cuando falla la membrana basal es cuando empieza a aparecer la enfermedad.

La unidad esencial del colágeno la constituyen tres cadenas de polipéptidos que aparecen entrelazadas formando una triple hélice:

El síndrome de Alport es una enfermedad hereditaria que afecta a las membranas basales

Las cadenas alteradas en el Síndrome de Alport son la 3, 4 y 5, estas cadenas se encuentran tan sólo en los riñones, ojos y oídos (la cadena 5 también en la piel) por ello la enfermedad sólo se desarrolla a nivel de estos órganos.

La mutación de colágeno en las cadenas 3, 4 y 5 hace que el colágeno se exprese en mayor cantidad en las cadenas 1 y 2 que son más susceptibles a la degradación y ello explica que los riñones sanos en el momento del nacimiento, se vayan destruyendo con el paso del tiempo.

El trastorno daña los diminutos vasos sanguíneos en los glomérulos de los riñones. Los glomérulos filtran la sangre para

SÍNDROME DE ALPORT

- El trastorno daña los diminutos vasos sanguíneos en los glomérulos de los riñones. Los glomérulos filtran la sangre para producir orina y eliminar productos de desecho de la sangre.



Síndrome de Alport

Hematuria
Proteinuria

Insuficiencia
renal crónica

Sordera
neurosensorial

Anomalías
oculares

producir orina y eliminar productos de desecho de la sangre.

Al principio no hay síntomas, pero la destrucción de la Membrana basal se manifiesta mediante la aparición de hematuria, proteinuria e insuficiencia renal progresiva.

La confirmación de la enfermedad solo se obtiene con el estudio Genético

apareciendo sangre en la orina ya sea de forma macroscópica (se ve a simple vista) o microscópica (se ve con microscopio).

Proteinuria:

Las proteínas son partículas grandes que se filtran por el poro de la membrana basal cuando

ésta se deteriora, apareciendo así la proteinuria en la orina. Es un factor indicativo de la progresión de la enfermedad.

Insuficiencia Renal:

Es progresiva. La insuficiencia renal crónica terminal aparecerá en los varones con Síndrome de Alport ligado a X, si bien la edad es variable.

Los exámenes clínicos que se llevan a cabo en pacientes con sospechas de Síndrome de Alport son:

- Análisis de orina
- Estudio de función renal (análisis de sangre)
- Biopsia renal
- Estudio Genético (Sangre)
- Evaluación Oftalmológica y Auditiva

La confirmación de la enfermedad solo se obtiene con el estudio Genético. Una vez diagnosticado en la infancia el Síndrome de Alport,

se valora la proteinuria y en caso de que exista, se inicia la terapia para ralentizar la progresión de la enfermedad mediante tratamientos anti-proteinúricos.

En definitiva, la función de los nefrólogos pediátricos consiste en diagnosticar e intentar que la enfermedad evolucione con la mayor lentitud posible.

Es muy importante para las personas con síndrome de Alport seguir regularmente a un nefrólogo, por lo que los efectos de la proteinuria y la insuficiencia renal se pueden identificar precozmente y se tratan.

1. Uso de fármacos antiproteinuricos



2. El trasplante de riñón en pacientes con síndrome de Alport usualmente se utiliza en insuficiencia renal en estado terminal.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

La enfermedad puede presentarse a temprana edad



insuficiencia renal crónica

al detectarse el síndrome en su etapa inicial se inicia tratamiento y prevenir complicaciones

Perdida de la audición

El Síndrome de Alport
**Afectación renal
en adultos**

Resumen de la ponencia del Dr. Víctor Martínez
en la Jornada de la AIRG-España
realizado por el equipo de redacción



DR. VÍCTOR MARTÍNEZ

Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia

El síndrome de Alport es una enfermedad infradiagnosticada. El desarrollo de la misma es variable en cada paciente, siendo factores negativos los siguientes:

- Presencia de numerosas macrohematurias
- Proteinuria
- Sordera
- Lenticono anterior.

La evolución de la enfermedad dependerá del tipo de mutación de la proteína de forma que si ésta es inexistente, la enfermedad evolucionará más rápidamente y en caso de que la mutación implique la sustitución de un aminoácido por otro, el caso será menos grave.

Las mujeres portadoras de síndrome de Alport ligado a X presentan una clínica muy variable, desde los casos con simple microhematuria a supuestos en los que se puede llegar a enfermedad renal crónica, pudiendo hablar de clínica leve en aquellos casos en los que a los 40 años sólo existe microhematuria.

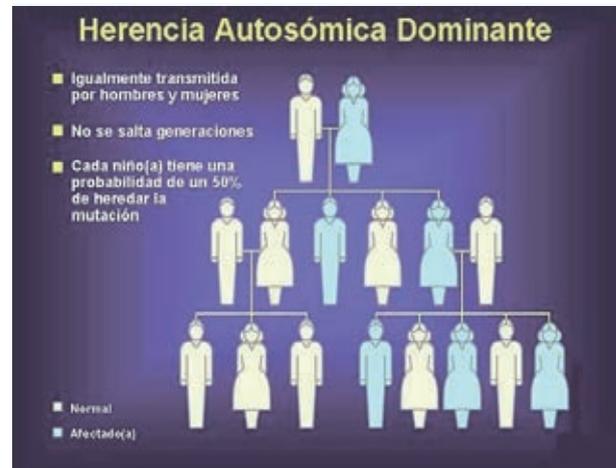
Las modalidades de Tratamiento Renal Sustitutivo (TRS) son:

- HEMODIÁLISIS
- DIÁLISIS PERITONEAL
- TRASPLANTE RENAL (modalidad de elección).

El inicio del Tratamiento Renal Sustitutivo se da:

- Hombres: edad media 25 años
- Mujeres portadoras: 1/3 a los 60 años

Tras un trasplante de riñón por Síndrome de Alport y en un reducido número de casos (3%) puede aparecer la enfermedad Anticuerpos MBG o denominada Good-Pasture. Se trata de una enfermedad autoinmune que se produce por el hecho de que el cuerpo no reconoce la cadena alfa5 que posee el riñón trasplanta-



do y de la que carece el paciente de Alport, en consecuencia el organismo del paciente genera anticuerpos contra esa cadena de la membrana basal.

El tratamiento para esta enfermedad consiste en incrementar la inmunosupresión y plasmaféresis (limpiar del plasma los anticuerpos).

Una enfermedad muy relacionada con el Síndrome de Alport y muy frecuente (afecta al 1% de la población) es la Microhematuria Familiar. Dicha enfermedad se caracteriza por:

- Microhematuria
- Puede haber proteinuria
- No suele afectarse la función renal.
- No hay hipoacusia

A pesar de que se denomina Hematuria Familiar Benigna, existen casos en que se da enfermedad renal crónica, si bien es menos frecuente que en el Síndrome de Alport. Se ha apreciado que en muchos casos de esta enfermedad mutan los genes Col4a3 y Col4a4, que son genes que también mutan en el Síndrome de Alport. Por tanto, se puede concluir que la Hematuria Familiar Benigna es una forma leve o una forma portadora de un Síndrome de Alport recesivo, englobándose ambas enfermedades en la nefropatía del colágeno tipo IV.

Estado actual de los tratamientos para el Síndrome de Alport

Resumen de la ponencia de la Dra. Roser Torra
en la Jornada de la AIRG-España
realizado por el equipo de redacción



DRA. ROSER TORRA

Malalties renals hereditaries
Servei de Nefrologia
Fundació Puigvert. Barcelona

En el SA, la membrana basal presenta el colágeno IV alterado, lo que implica la pérdida de hematíes, de proteínas y finalmente se llega a la insuficiencia renal.

Por tanto, un tratamiento específico para el SA implicaría reparar las cadenas de colágeno IV o bien administrar de algún modo cadenas de colágeno IV en buen estado. No existe dicho tratamiento específico.

El tratamiento inespecífico se basa en estrategias dirigidas a mejorar los síntomas e intentar frenar la progresión de la enfermedad. Los antiproteinúricos (IECAS) enlentecen dicha progresión, así se ha observado que cuanto antes se suministran los IECAS, más se retrasa la necesidad de diálisis por cuanto se

disminuye la pérdida de proteínas y se enlentece la fibrosis del riñón.

El tratamiento inespecífico se basa en estrategias dirigidas a mejorar los síntomas

Los efectos secundarios de estos fármacos son:

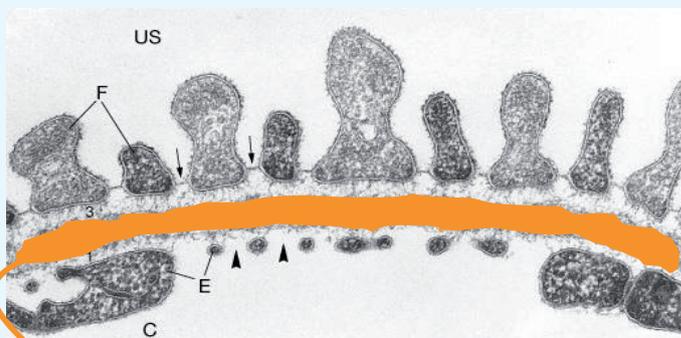
- Hipotensión
- Subida de potasio
- Tos

INVESTIGACIÓN:
Anti-microRNA-21

Existe una molécula, la micro-RNA que se está barajando como un tratamiento esperanzador.

Un micro RNA es un fragmento de RNA que tiene la capacidad de regular la expresión de otros genes mediante diversos procesos, es decir, es un regulador de la expresión de otros genes;

AFECCIÓN RENAL EN EL SA: Barrera de filtración glomerular



Epitelio: podocitos

Membrana basal glomerular

Endotelio

Red de colágeno tipo IV
 $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$

SIGNOS DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

- Proteinuria
- Insuficiencia renal
- Hipertensión: suele aparecer tarde, cuando hay insuficiencia renal avanzada

se ha observado que en ratones con Alport está sobre-expresado, es decir, hay mucho RNA, tras suministrar a los ratones anti-RNA se ha observado que disminuía la fibrosis, la esclerosis, el daño tubular... es decir, todos los parámetros que se observan en la biopsia renal de un riñón dañado con Alport, además se observó que era muy bien tolerado por los ratones.

Existe una farmacéutica, REGULUS THERAPEUTICS, que tienen esta molécula que ha recibido la designación de **fármaco huérfano** por parte de la FDA (Agencia Americana de farmacia) y está realizando un ensayo clínico fase I aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para el estudio de una dosis única ascendente para evaluar la **seguridad, tolerabilidad y farmacocinética** de la administración subcutánea en voluntarios sanos.

Esperan hacer en 2016-2017 un ensayo clínico con pacientes de Alport y existen bastantes esperanzas puestas en este fármaco.

Trasplante alógeno de médula ósea

Se trata de un trasplante de médula ósea, muy eficaz en ratones pero no es planteable en esta enfermedad dado que hay que tener en cuenta que el trasplante de médula ósea da importantes pro-

blemas (sobre todo cuando no es auto-trasplante) por lo que la comunidad científica considera que no es aceptable en una enfermedad no mortal como es el SA. En definitiva, es mejor un trasplante de riñón que un trasplante de médula ósea, por tanto no se ha probado en humanos (ni se hará).

Ciclosporina-A

Se trata de un fármaco muy eficaz como inmunosupresor en el trasplante renal.

En 1999 se publicó que podía ser efectivo en el Alport por su efecto antiproteinúrico y se trataron algunos pacientes pero posteriormente se observó que a diferencia de los IECAS, la ciclosporina potencialmente puede aumentar la fibrosis y por tanto, no se puede emplear.

Otros tratamientos

- Estatinas
- Inhibidores de metaloproteinasas
- Inhibidores de vasopectidasa
- Antagonistas de quimoquinas
- Terapias con células madre...

Todos estos estudios pretenden encontrar un tratamiento específico para esta enfermedad.

XIV jornada anual de la AIRG España

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

Próxima jornada
Noviembre 2018



Resumen de algunas ponencias que se presentaron en las jornadas internacionales de la Cystinosis Foundation organizadas en Valencia en las que también se presentó la
ASOCIACIÓN CISTINOSIS ESPAÑA

ASOCIACIÓN CISTINOSIS ESPAÑA
Av. Canal de les Salines, 26
43879 Els Muntells (Tarragona)
Tel. 626 684 616 / 605 069
info@grupocistinosis.org
www.grupocistinosis.org



ATROFIA MUSCULAR (MIOPATÍA) EN LA CISTINOSIS

Dra. Doris A. Trauner M.D.,
University of California, San Diego
School of Medicine and Rady
Children's Hospital San Diego,
California, USA.

Esta es otra de las grandes preocupaciones de profesionales y pacientes, no todos lo padecen, pero es una gran laguna en esta enfermedad.

La debilidad muscular de aparición tardía afecta a muchos adultos. Comienza lentamente con debilidad y atrofia de los músculos de las manos. Los problemas de deglución, dificultad con la fonación se desarrollan de manera temprana. La debilidad puede extenderse hasta llegar a los músculos de los hombros y los músculos respiratorios.

La debilidad muscular es lenta y progresiva a lo largo de muchos años. Hablar a un volumen normal, masticación y deglución, se vuelve más difícil y los individuos pueden experimentar la asfixia con alimentos y tener dificultad para respirar. La debilidad muscular generalizada puede ocurrir puede llegar después de un largo período de tiempo.

La causa de la miopatía es incierta. Se han hallado cristales de cistina en los músculos de los pacientes con miopatía, y también han sido encontrados bajos niveles de carnitina muscular. El tratamiento con cistemina no parece prevenir la miopatía, y el tratamiento con L-carnitina también puede no prevenir la debilidad muscular, aunque esto no ha sido estudiado con detalle. Es importante el ejercicio regular para mantener los músculos lo más fuertes posible. La Disfunción Mitocondrial puede contribuir a la debilidad muscular, pero se necesitan más estudios para determinar si esto es la causa principal y cuál es el mejor tratamiento.

CISTEAMINA DE LIBERACIÓN RETARDADA

Dr. R. Dohil

Se trata de una medicación de liberación retardada y formulación de liberación prolongada de citrato de cisteamina. Inicialmente fue desarrollado en 2006 en forma de cápsulas para un estudio piloto en cistinosis y ha demostrado te-

ner éxito en el mantenimiento la cistina intraleucocitaria por debajo de 1 nmol durante 12 horas o más después de una dosis.

Estas microesferas de cisteamina de liberación retardada pueden ser ingeridas dentro de cápsula soluble, o tras abrir la cápsula espolvorear directamente el polvo con las microesferas sobre los alimentos, tras abrir las cápsulas también se pueden administrar a través de un tubo de gastrostomía o yeyunostomía. La droga activa de cisteamina está preparada para la absorción en el intestino delgado con un PH de 4'5-6. El estómago es usualmente ácido con un ph de 1-2.

La absorción de cisteamina de absorción retardada fue evaluada bajo diferentes condiciones de ayuno y comida. Cuando se ingirió con una dieta alta en grasa la absorción de cisteamina fue sólo del 36-50% comparado con la ingestión de la medicación durante el ayuno. Cuando la dosis de cisteamina fue ingerida 30 minutos antes de una comida alta en carbohidratos la absorción de cisteamina fue del 60-75% en comparación con el ayuno y cuando fue ingerida 120 minutos antes de una comida alta carbohidratos la absorción fue tan buena como en el estado de ayuno.

Los estudios realizados en Estados Unidos y en Europa han demostrado que tomar la cisteamina de absorción retardada dos veces al día, es al menos tan eficaz como la toma de cisteamina de absorción rápida tomada cada 6 horas.

También cabe destacar que algunas de las molestias asociadas a la toma de cisteamina cada 6h. se ha visto mejorada, proporciona una mejor calidad de vida como la escuela y la función social.

El estudio se realizó con un diseño llamado "cruzado" con 18 pacientes que primero toma-

ban cisteamina de absorción rápida y después el nuevo medicamento de cisteamina de lenta liberación.

UN PROFÁRMACO CISTEAMINA PARA MEJORAR EL TRATAMIENTO DE LA CISTINOSIS

Doctores: Lisa Frost, Paul A. Hambleton and Rosaleen J. Anderson, Sunderland Oharmacy School, University of Sunderland, Sunderland, SR1 3SD, UK

La administración de cisteamina es desagradable y problemática, por lo tanto es difícil para los pacientes con cistinosis mantener su tratamiento regular. Gran parte de estos efectos secundarios es proporcional a la dosis utilizada. La dosis de cisteamina precisa ser elevada para compensar la metabolización del fármaco en el hígado de modo rápido, y su inactivación, garantizando que se mantiene una cantidad de fármaco eficaz.

Hemos desarrollado un profármaco para el objetivo de la cisteamina (GGT), una enzima que se encuentra en la superficie de la mayoría de las células, para aportar cisteamina donde sea requerida.

La GGT actúa sobre el profármaco para liberar cisteamina en la superficie celular, donde puede ser absorbida rápidamente y utilizada por la célula. El profármaco fue diseñado para evitar la liberación de cisteamina en el tracto gastrointestinal, reduciendo la irritación y la ulceración, y para evitar los efectos de la cisteamina en el metabolismo hepático. Esto conlleva la

reducción de dosis y sus efectos secundarios no deseados. Por consiguiente, esto también puede disminuir la cantidad de metabolitos exhalados y excretados por el sudor asociados con el tratamiento con cisteamina.

El descenso de la cantidad de cisteamina metabolizada por el hígado, y una liberación enzimática más lenta del fármaco se asociaría a un tiempo de tratamiento efectivo más prolongado. Por ello, se espera que este profármaco permita espaciar la dosis de cisteamina y reduzca sus efectos secundarios, lo que facilitará el cumplimiento terapéutico.

Entre varios compuestos nuevos candidatos se seleccionó un profármaco de cisteamina que fue sintetizado y caracterizado, probándose su eficacia en experimentos *in vitro*. Posteriormente dicho profármaco se evaluó en un modelo experimental animal en ratones CD-1. Se comparó la toxicidad del profármaco —que no mostraba ningún mal efecto o daño gástrico después de 14 días de administración profármaco oral—, con el tratamiento con cisteamina, que por el contrario, causó severos daños gastrointestinales, especialmente en el duodeno. Utilizando un modelo murino knock-out de cistinosis, los investigadores pudieron demostrar que, con dos dosis diarias, el profármaco eliminó la cistina de todos los tejidos examinados. Además, se vio significativamente reducido el daño en estómago y duodeno en el tratamiento con el profármaco comparándolo con el tratamiento de cisteamina.

El trabajo actual está en desarrollar el profármaco en una formulación estable que sea aceptable y conveniente para los pacientes. Otros estudios muestran que el profármaco puede pasar a través del tracto gastrointestinal de un modo similar a otros fármacos clínicamen-

te “relevantes”, y ofrece información inicial de como el profármaco puede actuar según van avanzando las pruebas con voluntarios

EN UN ESTUDIO CLÍNICO DE TERAPIA GÉNICA Y CÉLULAS MADRE PARA LA CISTINOSIS

Doctores Celine J. Rocca, Ph. D and Stephanie Cherqui, Ph.D, Department of Pediatrics, Division of Genetics, University of California, San Diego, La Jolla, California

Se ha demostrado a través de modelos de ratones cistinóticos que el trasplante de células madre de la médula ósea, especialmente células madre hematopoyéticas (HSC), encierran grandes promesas para tratar la cistinosis. De hecho, las HSC trasplantadas condujeron a la disminución significativa de cistina en todos los órganos, así como la preservación a largo plazo de los riñones, los ojos y la glándula tiroideas durante la vida de los ratones cistinóticos. Por lo tanto, estos resultados sugieren que una vez las HSC se trasplanten podrían prevenir el desarrollo de las distintas complicaciones asociadas con la cistinosis durante la vida de los pacientes.

Los trasplantes alogénicos de células madre (de un donante externo) se asocian a efectos secundarios de riesgo, por lo que el objetivo es desarrollar un trasplante autólogo de las HSC para afrontar la Cistinosis, es decir, el uso de las células madre de médula ósea de los propios pacientes. En el trasplante autólogo, las

HSC del paciente tienen que ser genéticamente corregidas para introducir un gen CTNS funcional. Estos genes serán introducidos utilizando vectores lentivirales (derivado del vector VIH) y se integrarán de forma estable en el genoma del paciente.

Los estudios preclínicos para probar este tipo de tratamiento se han hecho en las Ctns de ratones. Siguiendo los requerimientos de la FDA, actualmente estamos probando la seguridad de este enfoque usando células humanas CD34 y HSC de donantes sanos y cistinóticos así como ratones cistinóticos. Todos estos estudios están cuidadosamente elaborados, considerando el diseño de los futuros ensayos clínicos mediante modificación genética usando genes modificados de HSC para la cistinosis. Los investigadores están preparando los documentos para las diferentes regulaciones gubernamentales, incluida la IND (investigación de nuevos fármacos) para la FDA.

El ensayo será realizado por la Cystinosis Stem Cell and Gene Therapy Consortium que incluye a expertos en el campo del trasplante de médula ósea, terapia génica y la cistinosis.

PROBLEMAS DE CUMPLIMIENTO CON LA MEDICACIÓN EN CISTINOSIS

Dra. Gema Ariceta, Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

El buen cumplimiento del tratamiento disminuye con el tiempo, se necesitan estrategias de educación para el autocuidado del paciente.

Algunas recomendaciones para mejorar el cumplimiento del tratamiento en la cistinosis:

Identificar los factores de riesgo que afectan la adherencia y aplicar medidas correctivas cuando sea posible:

- pacientes intrínsecos y factores socioeconómicos
- factores relacionados con la enfermedad
- factores relacionados con el tratamiento
- factores relacionados con el sistema de salud

Identificar y asignar un coordinador de salud del paciente

Promover la educación del paciente y el apoyo al tratamiento:

- implementar programas sobre educación y enfermedades
- establecer programas de seguimiento y medidas para el cumplimiento
- seguimiento de citas y ausencias
- desarrollar programas de apoyo al paciente, familia, amigos y asociaciones de pacientes
- crear un equipo médico multidisciplinar
- aplicar protocolos para la transición a la atención de adultos

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL Y CISTINOSIS NEFROPÁTICA

Dra. Nieves Martín-Begue

La afectación ocular en la cistinosis es universal. La presencia de cristales de cistina en la córnea es un criterio diagnóstico y es una de las primeras mani-

festaciones de esta enfermedad. Sin embargo, la afectación del nervio óptico se considera una complicación rara y tardía en estos pacientes.

Hipertensión intracraneal y cistinosis nefropática

El aumento de la presión intracraneal en los niños con cistinosis podría estar relacionado con muchos factores:

- cistinosis per se, secundaria al depósito de cristales de cisteína en el cerebro.
-Medicamentos: hormona del crecimiento, tiroxina, retirada de corticosteroides crónicos, ciclosporina.
- Condiciones médicas: insuficiencia renal, control metabólico deficiente de la enfermedad, deficiencia de vitami-

na D, área craneal posterior pequeña, malformación de Chiari I ... Nuestra experiencia muestra que la hipertensión intracraneal puede ocurrir más temprano, con más frecuencia y ser más severa de lo que solíamos creer en estos pacientes. El pronóstico visual depende del diagnóstico precoz y del tratamiento precoz. Las manifestaciones clínicas de esta complicación (dolores de cabeza, náuseas y vómitos) son una característica común en la cistinosis y pueden pasarse por alto como un síntoma de hipertensión intracraneal. Se recomienda el examen de rutina en todos los pacientes pediátricos con cistinosis, con o sin síntomas.

¿Quieres colaborar?

Juntos podemos llegar más lejos

LLAMADA AL VOLUNTARIADO e INICIATIVAS

La AIRG-E busca voluntarios para participar en la vida asociativa en múltiples áreas:

- Asegurar la presencia de la AIRG-E en los hospitales
- Participar en labores de secretariado de la asociación
- Acompañar a la asociación en Jornadas y Reuniones
- Dar a conocer a la asociación
- Ayudar a la redacción de soporte a la información (revista etc.)
- Representar a la asociación en organismos públicos
- Promover donativos y nuevos socios
- Contribuir a la creación de "antenas" de la AIRG-E en distintas comunidades

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

¿QUIERES AYUDAR ECONÓMICAMENTE?

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: _____ e-mail: _____

Domiciliación bancaria

IBAN

□□□□ □□□□ □□□□ □□□□ □□□□ □□□□

También puedes hacer una aportación directa en nuestro número de cuenta:

ES88 2100 0468 0602 0039 3304

AIRG
España

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



*Quando la fuerza de voluntad y el deseo
se combinan adecuadamente,
forman una “asociación” irresistible.*

AIRG
España

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

www.airg-e.org



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

www.airg-e.org