

NEFROGEN 13

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

AIRG
España
www.airg-e.org

ASOCIACIÓN

Renovación de la Junta. Aceptación y calidad de vida en la persona con enfermedad renal.

CISTINOSIS

¿Qué es la Cistinosis? Entrevista.

ENFERMEDADES RENALES GENÉTICAS

El Consejo Genético en las Enfermedades Renales Hereditarias.

Tratamiento de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante con Tolvaptán en España.

Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante.

Esclerosis Tuberosa.

Síndrome de Bartter.

Síndrome de Alport: patogenia y aspectos a considerar en el trasplante renal.



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 (AIRG)** 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 de apoyo.
- Apoyar, en 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:

- Dr. Alberto Ortiz. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- Dra. Gema Ariceta. Hospital Valle Hebrón. Barcelona.
- Dr. Javier Naranjo. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.
- Dr. José Carlos Rodríguez. Hospital Dr. Negrin. Las Palmas de Gran Canaria.
- Dra. Judith Martins. Hospital Universitario de Getafe.
- Dra. Laia Sans. Hospital del Mar. Barcelona.
- Dra. Mónica Furlano. Fundació Puigvert. Barcelona.
- Dr. Víctor Martínez. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Junta Directiva

Presidente: Marta Roger.

Vicepresidente: Lluís Bou.

Tesorero: Naval Espasa.

Secretaría: Marta Esparch.

Vocales: M. Carmen Caballero, Lourdes Sanz, Montserrat Bou, Lourdes Escoda, María José Cacharrón, Nieves Oset, Antonio Cabrera y Luis Martínez.

Maquetación e impresión: Impresión Offset Derra

ÍNDICE

EDITORIAL 1

ASOCIACIÓN

Renovación de la junta de AIRG-E 3

Aceptación y calidad de vida en la persona con enfermedad renal

DANIEL GALLEGUO ZURRO 4

CISTINOSIS

¿Qué es la cistinosis? 8

ENTREVISTA

Llilli, madre de una adolescente con cistinosis 15

ENFERMEDADES RENALES GENÉTICAS

El Consejo Genético en las Enfermedades Renales Hereditarias

DRA. CARMEN AYUSO GARCÍA 18

Tratamiento de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante con Tolvaptán en España

DRA. JUDIT MARTINS 26

Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante

Dra. Rosa Miquel 30

Esclerosis Tuberosa

DRA. LAIA SANS 34

Síndrome de Bartter

LEYRE MARADIAGA 38

Síndrome de Alport: patogenia y aspectos a considerar en el trasplante renal

VÍCTOR MARTÍNEZ JIMÉNEZ / ROSER TORRA 42

NOTICIAS

Hipofam reúne en Martorell a la Federación Europea de Enfermedades Renales Genéticas (FEDERG)

para debatir sobre su futuro 48

Taller PQRAD 50

Bienvenida

Yasmina Khadra en su libro "La ecuación de la vida" decía que la auténtica vocación del ser humano es ser útil en algo. Y esta es la frase que he escogido para daros la bienvenida a este nuevo ciclo de nuestra asociación, con esta vocación de ser útil.

Sabemos que juntos somos más y cada año iniciamos proyectos con la intención de captar vuestra atención y animaros a participar en vuestro propio interés.

Durante este año 2019 hemos iniciado la publicación de pequeños monográficos, revisados por el comité científico, sobre las distintas Enfermedades Genéticas, para los afectados y para sus familiares, ya que sabemos que estar informados nos tranquiliza, nos ayuda a sobrellevar mejor los síntomas y a tomar decisiones reflexionadas.

Intentamos mantener activas nuestras redes sociales y ser apoyo para los afectados que puedan tener dudas: una renovada página web, un canal de YouTube con las ponencias de las jornadas, Twitter, Facebook y las *Newsletter* (esos correos electrónicos más o menos periódicos que os enviamos) son las herramientas que hemos escogido. Síguenos, participa o comparte, entre todos las haremos llegar más lejos.

Seguimos, incansablemente, participando en las jornadas nacionales e internacionales de las asociaciones y organizaciones relacionadas con nuestros objetivos; y somos parte activa de procesos de estudio y ensayo de nuevos fármacos para Enfermedades Renales Genéticas. Cada día somos más y nuestro proyecto es más grande.

Os invito a todos a participar de forma más activa en la Asociación, y agradezco vuestro interés y vuestra participación en las iniciativas que os vamos proponiendo.

Marta Roger
Presidenta de AIRG-E



Este libro se ha planteado como ayuda para los pacientes afectados de Poliquistosis Renal Autosómica Dominante. En él se detallan los aspectos clínicos de la enfermedad, sus consecuencias sobre los riñones y el resto del organismo, y se explican las particularidades de su transmisión hereditaria. Se especifican también los mecanismos que contribuyen a la formación y crecimiento de los quistes característicos de esta enfermedad. Enfatiza en la necesidad de una atención médica precoz e informa de los diferentes ensayos terapéuticos diseñados para impedir al crecimiento de los quistes, ensayos, por lo tanto, llenos de esperanza.

ESTARÁ DISPONIBLE EN FORMATO PDF EN NUESTRA WEB:

<https://airg-e.org/>

a partir del 24 de febrero de 2020

PARA SOLICITAR LA EDICIÓN EN PAPEL:

enviar un correo a: secretaria@airg-e.org

o llamar al tel.: 690 302 872

(El libro y los gastos de envío son gratuitos para los socios de AIRG)

RENOVACIÓN DE LA JUNTA DE AIRG-E



MARTA ROGER

Presidenta

airg@airg-e.org

Este año 2019 en AIRG-España hemos renovado la Junta de la Asociación. M. Carmen Caballero que ha desempeñado el cargo de presidenta durante 12 años ha dejado el cargo aunque continúa vinculada a la asociación como vocal. Desde aquí nuestro más profundo agradecimiento a su dedicación y empeño para que la Asociación avanzara y por su gran trabajo en mantener la colaboración y el contacto con las demás asociaciones de AIRG (Bélgica, Francia, Marruecos y Suiza).



MARTA ESPARCH

Secretaria

secretaria@airg-e.org

Hemos renovado los cargos de presidenta y secretaria que ocupan ahora Marta Roger (airg@airg-e.org) como presidenta y Marta Esparch (secretaria@airg-e.org) como secretaria. Se mantiene el cargo de Naval Espasa (info@airg-e.org) como tesorero.



NAVAL ESPASA

Tesorero

info@airg-e.org

Para poder estar más cerca de nuestros asociados y ayudar a mejorar la vida de las personas con Enfermedades Renales Genéticas nos hemos activado en las redes sociales, hemos renovado nuestra página web: <http://www.airg-e.org> y hemos iniciado una Newsletter para mantener a los socios informados periódicamente de las actividades de la Asociación y de las novedades que vayan apareciendo en relación con estas enfermedades consideradas todavía como "raras".



@AIRGe



@airg_e

ACEPTACIÓN Y CALIDAD DE VIDA *en la persona con enfermedad renal*



DANIEL GALLEGO ZURRO

Presidente de la Federación Nacional de Asociaciones ALCER

Siempre hablamos de calidad de vida y bienestar de las personas diagnosticadas con enfermedades crónicas, como es la Enfermedad Renal Crónica (ERC), pero no solemos hablar de la aceptación de las enfermedades crónicas, las cuales desafortunadamente no tienen cura en la actualidad, y que por tanto nos acompañarán a lo largo de nuestra vida. Trabajar en el grado de aceptación de lo que nos acontece, va a determinar nuestra adaptación a todo lo que nos ocurre, y por lo tanto nos ayudará a entender que nuestra condición ha cambiado, mejorando la adherencia y el manejo de los síntomas, adaptándonos mejor a la nueva situación, dejando de negar lo que no nos gusta, que por supuesto es ser diagnosticados con una ERC, evitando de alguna forma el sufrimiento adicional que produce estar enfadados con un acontecimiento que no deseamos vivir.

Me considero una persona renal, no me considero un enfermo renal ni un paciente renal. No soy un enfermo renal, porque la enfermedad no

puede ser el estigma que me defina como persona, soy mucho más que solo mi enfermedad, tengo muchas cualidades y realizo muchas actividades donde la enfermedad ni siquiera aparece o es poco importante. No me considero un paciente renal, porque solo soy paciente cuando acudo al tratamiento de diálisis o estoy en la consulta con el médico en el centro u hospital. Por lo tanto, igual que hay personas diabéticas o personas alérgicas, también hay personas con enfermedad renal (personas renales), que tienen esta enfermedad, pero que es solo una pequeña parte de su mundo, y que no supone una barrera ni una limitación para su vida cotidiana.

Me diagnosticaron ERC en 1993, cuando tenía 20 años, una enfermedad autoinmune llamada glomerulonefritis segmentaria y focal, de etiología desconocida, pero que progresó muy rápidamente. Así que, tan solo 2 años después del diagnóstico, en mayo de 1995 con 22 años, comencé el tratamiento de hemodiálisis. Por supuesto, fue devastador y me rompió la vida en dos. Yo no

quería vivir así, caí en una gran depresión porque tuve que dejar lo que amaba entonces, el baloncesto y mi estilo de vida habitual. Además me dijeron que no podría viajar.

Actualmente tengo 46 años y sigo en tratamiento de hemodiálisis. Tuve un trasplante renal en 1998, pero tuve recidiva de mi enfermedad en el mismo día del trasplante, así que nunca me fue bien y tuve que regresar a hemodiálisis en 4 años y medio, por lo que decidí que no me trasplantaría de nuevo hasta que mejorase la medicina y averiguasen cómo funciona mi enfermedad autoinmune, y qué mecanismos genéticos y de otro tipo están implicados.

En este momento, llevo 23 años y medio en tratamiento sustitutivo renal, principalmente hemodiálisis hospitalaria (19 años) y trasplante renal (4 años y medio). No tengo ninguna contraindicación para el trasplante, pero yo mismo he decidido no hacerlo por tener un 85% de probabilidades de que le pase lo mismo al órgano trasplantado, por ser mi cuerpo el que produce esa inmunología que ataca a los riñones.

Os enumero los 4 instintos básicos (las 4 Ces) de cualquier mamífero que se ven afectadas con la ERC, no nos podemos olvidar de la biología y de lo que somos:

- 1) Comida (y bebida)
- 2) Competir (jerarquía en el grupo o en la sociedad)
- 3) Correr (huir cuando algo nos da miedo e incertidumbre)
- 4) Copular (reproducción y fertilidad)

La nutrición es un pilar básico en el tratamiento de la ERC. Somos lo que comemos, pero también somos lo que no comemos, lo que nos dejamos. Cuando sabemos que algo nos perjudica y nos creamos la voluntad de no comerlo

o beberlo, eso también somos y forma parte de nosotros. En nuestra sociedad todo se celebra alrededor de una mesa, comiendo y bebiendo, ya sea una celebración, evento social, conmemoración o fiesta popular. Por eso es tan importante crearse hábitos saludables y evitar absolutamente hábitos nocivos como el alcohol y el tabaco. Además las personas con ERC en diálisis tenemos sed infinita por las toxinas que se acumulan en nuestro cuerpo.

La competición está presente en nuestras vidas desde que nacemos, por eso si no estamos en plenitud física y mental todo se ve afectado, y es más difícil tener una buena autoestima, sobre todo si no aceptamos nuestra condición de personas con una ERC.

Cuando algo nos da miedo o no entendemos, es lógico sentir aversión u odiarlo, por eso la palabra diálisis o el tratamiento renal nos producen rechazo y no queremos afrontar el problema, negándolo y pensando que es solo una pesadilla que no nos está en realidad ocurriendo a nosotros.

La sexualidad se ve afectada en la ERC por factores fisiológicos y psicológicos, que van a alterar nuestras relaciones de pareja y nuestras relaciones sociales. Es muy importante seguir sintiéndose atractivo/a, que no se vea afectada la autoestima. La sexualidad no se jubila por cumplir años y por supuesto no es solo el coito o el acto sexual. La sexualidad también son caricias, besos y sentirte interesante y capaz de atraer a los demás.

No soy un enfermo renal. La enfermedad no puede ser el estigma que me defina como persona

Vivimos en una sociedad fundamentalmente superficial, que ensalza los valores estéticos. La publicidad nos bombardea con mensajes para sentirnos mal con nosotros mismos si tenemos algún defecto físico o diferente, que no se ajusta a los cánones de belleza establecidos. Debemos trabajar nuestra autoestima, y que no depende del concepto que los demás tengan de nosotros, sino de lo que sabemos que somos, independientemente de tener una ERC.

El significado de ser diagnosticado con una ERC para una persona, suele tener en común varios aspectos:

- Hay una crisis de identidad
- Existe un rechazo de la apariencia
- Aversión al tratamiento y la medicación
- Estilo de vida limitado
- Miedo e incertidumbre
- No saber lo que significa ser "normal"
- 70% de las personas se creen que se van a morir
- Obligación de cambios de hábitos de vida y costumbres
- Negación de la realidad
- El entorno y familia sufren mucho también, sintiéndose impotentes para ayudar

Siempre pensamos que las cosas malas les pasan a los demás, y nunca estamos preparados del todo para las malas noticias, sobre todo porque nuestra sociedad occidental vive de espaldas a la muerte y a la enfermedad, sin ser conscientes de lo que significa vivir y todo lo que lleva asociado. Deberíamos pensar que en la vida es tan natural nacer como morir, o es tan normal estar sano como estar enfermo. A todo el mundo le pasan cosas, todos los días, desde lo más leve

como perder las llaves de casa, hasta lo más grave que es la pérdida de un ser querido. La diferencia siempre es cómo nos tomamos esa nueva situación o problema, de cómo lo afrontamos. El dolor es inevitable, el sufrimiento es opcional, depende de cada uno de nosotros. La felicidad es la diferencia entre la percepción que tenemos de la realidad y las expectativas que nos habíamos creado, de cómo sería esa realidad si no hubiera ocurrido nada.

El dolor es inevitable, el sufrimiento es opcional

Al final, todo es una cuestión de dignidad, de poder tener opciones y poder aspirar a una vida plena y ser felices, disfrutar de todas las situaciones a pesar de la salud, del dinero que se tiene o de si se está solo o en pareja. Mientras se tengan esas opciones, independientemente de si

estás diagnosticado/a con una ERC, se mantendrán las expectativas de poder realizar y cumplir los sueños. La dignidad es un valor inherente a las personas, dotadas de libertad y poder creativo, tomando sus decisiones y sin que se sientan limitadas por su condición o enfermedad.

La única manera de no odiar la diálisis, es amándola. Yo amo la diálisis, no la odio. La diálisis es lo que me ha permitido vivir estos 23 años, por lo tanto estoy agradecido y me siento un privilegiado, pues no debemos olvidar nunca que no tener riñones es incompatible con la vida, y hubiera muerto hace mucho tiempo si no fuera por la hemodiálisis.

Tenemos que intentar que nuestra vida sea la misma, a pesar de tener una ERC, fomentando la actividad mental y física dentro de hábitos saludables, manteniéndonos ocupados dentro de nuestro estilo de vida anterior en la medida de lo posible, siendo conscientes de que sin mear se

puede vivir y de que no somos inválidos. La peor discapacidad consiste en pensar que no serás capaz de hacerlo. La actividad física y mental en un medicamento que debería ser prescrito en todas las consultas médicas.

Me considero muy afortunado, he podido viajar a países como India, Filipinas, Tailandia, Indonesia, República Dominicana, Japón, EE.UU., Canadá... y un largo etc. estando en hemodiálisis, compatibilizando mis sesiones de tratamiento cada dos días, acudiendo a los hospitales y unidades de diálisis que había reservado enviando previamente mi historial médico y análisis. Es verdad que dependo de una máquina para vivir, pero esa máquina se puede encontrar en cualquier parte del mundo.

Afortunadamente en ERC ya no estamos hablando de mortalidad y supervivencia, estamos hablando de calidad de vida, de fertilidad, en definitiva de cumplir sueños, sea cuales sean, y de opciones de una vida prácticamente normal.

Lo que marca la diferencia para las personas con ERC es el toque humano, la empatía, la cercanía y el ser escuchado activamente. La mejor medida para una persona con ERC es poder expresar cómo se siente y que le escuchen, aceptando siempre su ERC y todo lo que conlleva para el mismo y todo su entorno. Todo lo que emprendamos para ayudar o paliar los efectos de la ERC debe estar hecho desde el amor y la

aceptación, si no lo hacemos así fracasaremos.

Antes me preguntaba mucho quien hubiera sido yo si no hubiera tenido ERC y no hubiese estado en diálisis, pero hace tiempo que ya no me lo pregunto, porque he conocido a gente maravillosa que nunca hubiera tenido la oportunidad de hacerlo de no ser por la ERC. He viajado por todo el mundo seguramente más que otras personas completamente sanas, en definitiva soy mejor persona con la ERC, por ser más consciente y valorar el privilegio que supone estar vivo cada día.

Finalmente, lo que hace madurar en la vida no es el sufrimiento en sí mismo, lo que hace madurar en la vida es el sufrimiento aceptado. La completa aceptación de nuestra condición, de lo que somos o nos pasa en la vida, es lo que determinará si podremos manejarlo y superarlo. La única manera de crecer es dejando de luchar y abrazar la realidad. Por lo tanto, en la vida no eres solo lo que logras, sino también lo que superas, y solo tenemos una vida para afrontarlo y superarlo todo, así que cuanto antes aceptemos nuestra ERC mejor nos irá, ¿no estáis de acuerdo?

La peor discapacidad consiste en pensar que no serás capaz de hacerlo

¿Qué es la CISTINOSIS?

Extracto de la Guía Nefropática. Documento desarrollado por Orphan Europe, actualmente Recordati Rare Diseases

¿Qué es la cistinosis?

La cistinosis es una enfermedad metabólica que se caracteriza por una acumulación anormal del aminoácido cistina en diversos órganos del cuerpo, como los riñones, los ojos, los músculos, el páncreas y el cerebro. Hay diferentes órganos afectados en las diferentes edades.

¿Qué es la cistina?

La cistina es un aminoácido. Los aminoácidos son sustancias orgánicas que cuando se juntan, forman proteínas, que son esenciales para la vida. Las proteínas tienen que metabolizarse o degradarse en estructuras especiales dentro de los cuerpos celulares, denominadas lisosomas. Los diferentes aminoácidos consecuencia de la degradación de las proteínas pueden usarse de nuevo en el organismo, pero deben transportarse fuera de los lisosomas.

¿Cuál es la causa de la cistinosis?

La cistinosis se produce cuando su sistema de transporte no puede llevarse la cistina, dejando así que se acumule dentro de los lisosomas. La cistina que se va acumulando forma cristales que impiden a las células funcionar normalmente. El contenido de cistina en las células cistinóticas es un promedio de 50-100 veces el valor normal.

¿Cómo ha adquirido mi hijo este problema?

La cistinosis es un trastorno genético recesivo. Esto significa que no se produce por nada que pueda haber ocurrido durante el embarazo, ni es una enfermedad infecciosa ni contagiosa. Los trastornos genéticos son hereditarios.

Si el gen se hereda tanto de la madre como del padre, se denomina autosómico recesivo. Cada persona tiene más de 30.000 genes, entre los cuales se estima que hay un defecto en aproximadamente siete de ellos. Si por accidente usted y su pareja tienen ambos el mismo defecto genético (en este caso, para la cistinosis), cada vez que se quede embarazada, hay una probabilidad de uno entre cuatro de que su hijo nazca con cistinosis. El riesgo de verse afectado es el mismo para niñas y niños. La frecuencia de esta enfermedad es muy baja: 1 de cada 160.000 a 200.000 nacimientos.

¿Cuáles son los síntomas?

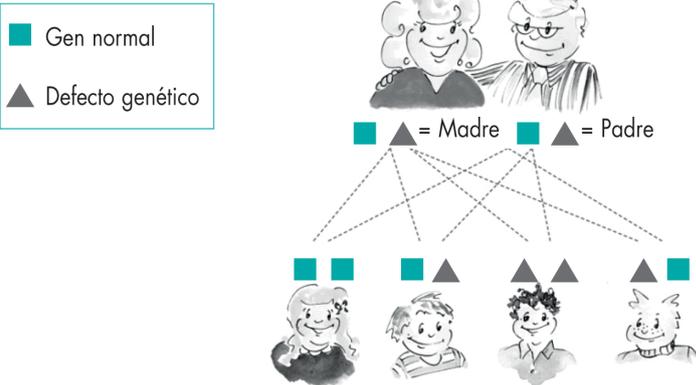
Hay tres formas clínicas de cistinosis. La cistinosis infantil (o nefropática); la cistinosis de inicio tardío y la cistinosis benigna. La última forma no produce daño renal. La cistinosis infantil y la de aparición tardía difieren en la edad de aparición de los primeros síntomas y en la rapidez de la evolución clínica. La cistinosis infantil suele diagnosticarse entre los 6 y los 18 meses de edad, con síntomas de sed y sudoración excesivas, falta de medro, raquitismo y episodios de deshidratación. Estos hallazgos se producen por un trastorno de-

nominado tubulopatía renal o síndrome de Fanconi. Como consecuencia importante, se pierden nutrientes y minerales en la orina. Los niños con cistinosis también tienen cristales en los ojos (después de un año de edad), que pueden producir fotosensibilidad. También tienen un nivel elevado de cistina en sus leucocitos sin que esto produzca ningún efecto adverso, pero que permite comprobar el diagnóstico. Sin tratamiento específico, los niños con cistinosis desarrollan insuficiencia renal terminal, esto es, pierden su función renal, habitualmente entre los 6 y los 12 años.

Si los pacientes con cistinosis reciben un trasplante renal y alcanzan la edad adulta, su nuevo riñón no se verá afectado por la enfermedad. Sin embargo, sin tratamiento con cisteamina, pueden desarrollar complicaciones en otros órganos debido a la acumulación continuada de cistina en el cuerpo. Entre estas complicaciones pueden estar pérdida de masa muscular, dificultades para tragar, diabetes e hipotiroidismo. Sin embargo, no todos los pacientes desarrollan estos problemas.

■ **¿Cómo se produce?**

El diagrama le muestra cómo sucede:



En este diagrama, tanto la madre como el padre son portadores del mismo defecto genético (triángulo). Cada vez que la madre se queda embarazada, hay una probabilidad de uno entre cuatro de que el niño herede el defecto genético tanto de la madre como del padre y el niño nacerá con cistinosis.

- ■ = Niño no afectado y no portador del error genético
- ▲ ■ / ■ ▲ = Niño no afectado. Portador del error genético
- ▲ ▲ = Niño que tiene la enfermedad

Cuando se concibe un niño, no hay forma de predecir qué espermatozoide y qué óvulo se unirán para generar el niño. En el momento de la concepción, un óvulo de la madre y un espermatozoide del padre se juntan para desarrollar el feto. Dentro del núcleo de cada célula del óvulo y el espermatozoide, la información registrada en el ADN se almacena en filamentos denominados cromosomas. Esta información es la responsable (predice) del color de los ojos y el pelo del niño, etc. y también transportará el defecto (cualquier información) relacionado con las enfermedades genéticas.

¿Cuál es el tratamiento para la cistinosis?

A menudo, son necesarios períodos de estancia hospitalaria al inicio del tratamiento, para equilibrar correctamente los distintos fármacos. Posteriormente, las estancias hospitalarias rara vez son necesarias, la vigilancia se asegura con las visitas de los pacientes, primero cada 1 ó 2 meses y luego de 3 a 4 veces al año. Los niños deben llevar una vida normal, con los inconvenientes de tomar los medicamentos varias veces al día.

Tratamiento sintomático

Los riñones de los niños con cistinosis no son capaces de concentrar la orina y permiten que se excreten en la orina cantidades importantes de sodio, potasio, fósforo, bicarbonato y sustancias como la carnitina. El tratamiento de los síntomas compensa estas pérdidas urinarias.

No todos los niños son iguales y pueden presentar o no los siguientes síntomas. Su médico adaptará en consecuencia el tratamiento sintomático.

- Los niños necesitan beber grandes cantidades de agua, porque se pierden de 2 a 3 litros de agua en la orina cada día. Esto explica por qué los niños tienen sed día y noche. Cuando un niño es demasiado pequeño para beber por sí mismo, debe darse agua cada hora durante el día y cada 2-3 horas por la noche. En cuanto el niño alcanza los 8-10 meses, se acostumbra a beber solo, incluso por la noche. Sólo hay que asegurarse de que tiene siempre una botella de agua disponible o en el colegio, un termo que pueda rellenar un adulto periódicamente. Hay que dejar al niño que beba tanto como desee.

- Hay que compensar la pérdida de electrolitos urinarios (sodio, potasio, bicarbonato, fósforo). Como hay una pérdida de sal en la orina, la

comida normalmente debería ser salada. A menudo es necesario añadir un suplemento de sal en forma de cloruro sódico. Los niños también pierden bicarbonato y potasio en la orina, lo que puede compensarse administrando bicarbonato sódico y bicarbonato potásico. Si el niño pierde poco bicarbonato, pero mucho sodio y potasio, debe administrarse un suplemento en forma de cloruro sódico o cloruro potásico. Para niños menores de 4-5 años, deben abrirse las cápsulas y debe mezclarse el contenido con agua u otra bebida. Los niños mayores se tragan las cápsulas. Estos suplementos se dividen en 3-4 tomas diarias. Pero la mayoría de los niños deben tomar al menos 10-15 cápsulas al día, a veces, más. Si el niño tiene insuficiencia renal, la pérdida urinaria de electrolitos se reduce y el médico debe ajustar de forma correspondiente las dosis de suplementos.

- El niño debe comer correctamente. Los niños con cistinosis a menudo tienen poco apetito, especialmente cuando son pequeños. También algunos vomitan regularmente. Mientras tanto, necesitan recibir una ingesta calórica suficiente para favorecer el crecimiento. Esto explica por qué a veces es necesario, especialmente antes de los 1-2 años, dar alguna comida o medicinas por una sonda nasogástrica o por gastrostomía. La mayor parte de las veces, esta forma de alimentación es temporal.

- La indometacina (Indocid® o Endol®) es un antiinflamatorio empleado para tratar la artritis reumatoide y la lumbalgia, pero puede usarse para reducir la pérdida urinaria de agua y electrolitos. En niños con cistinosis, la indometacina reduce el volumen urinario y por tanto, el consumo de líquido en aproximadamente un 30%, a veces a la mitad. En la mayoría de los casos esto se asocia a mejoría del apetito, en una medida

suficiente para hacer innecesaria la alimentación por sonda gástrica. También, el niño se despierta menos durante la noche por necesidad de beber u orinar. Generalmente, se sigue el tratamiento con indometacina durante varios años. Este fármaco puede tener algunos efectos adversos principalmente sobre el tubo digestivo.

- Debe prevenirse o corregirse el raquitismo. Debe administrarse una dosis adecuada de derivados de la vitamina D sistemáticamente. La pérdida urinaria de fósforo conlleva raquitismo y puede ser necesario administrar un suplemento de fósforo.

- La carnitina se pierde en la orina y los niveles sanguíneos son bajos. La carnitina permite a los músculos usar la grasa para conseguir energía. La carnitina puede administrarse de forma líquida una vez por la mañana y de nuevo por la noche.

- A veces son necesarios suplementos de hormonas. A veces, la glándula tiroidea no produce suficientes hormonas tiroideas. Estos suplementos se administran como tiroxina (gotas o comprimidos). A veces es necesario el tratamiento con insulina si aparece diabetes. Esto puede ocurrir en los primeros meses después de un injerto, a veces transitoriamente, cuando el páncreas no produce suficiente insulina. Estos tratamientos ya rara vez son necesarios en niños tratados con cisteamina, porque el tratamiento protege a la tiroides y al páncreas. Algunos niños adolescentes precisan un tratamiento con testosterona si la pubertad es tardía. El tratamiento con hormona de crecimiento puede estar indicado si el crecimiento no es suficiente a pesar de un buen equilibrio hidroelectrolítico. El tratamiento se compone de una inyección subcutánea de hormona de crecimiento cada día (7 veces por semana) o 6 veces por semana.

Tratamiento específico

El objetivo del tratamiento específico para la cistinosis es reducir la acumulación de cistina dentro de las células. El objetivo se alcanza mediante el tratamiento con cisteamina, que ha demostrado ser eficaz para retrasar o impedir la insuficiencia renal. La cisteamina también mejora el crecimiento de los niños con cistinosis. Su médico podrá aconsejarle acerca de los procedimientos para obtener este tratamiento.

La particularidad del fármaco cisteamina es que sólo es activa un período muy corto de tiempo, que no supera las 5-6 horas, lo que explica la necesidad de administrar cápsulas de Cystagon® 4 veces al día, es decir, cada 6 horas. Este tratamiento es también eficaz sólo si se continúa día tras día, indefinidamente, para controlar la enfermedad. Es muy importante comprobar a intervalos la eficacia de la dosis mediante valoración de la cistina en los leucocitos, lo que permite ajustar la dosis y valorar el cumplimiento.

Desgraciadamente, la cisteamina puede tener efectos secundarios. Son frecuentes los síntomas digestivos, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, etc., pero parece posible aliviar estos síntomas con omeprazol (Mopral®). El aliento supone un problema, especialmente en adolescentes, pero puede aliviarse de diferentes maneras.

Los trasplantes renales han demostrado ser muy útiles en pacientes con cistinosis y debe mantenerse el tratamiento con cisteamina para intentar prevenir las complicaciones tardías de la enfermedad.

Tanto para los niños pequeños con cistinosis como para los pacientes más mayores con un trasplante renal, puede haber colirios de cisteamina para eliminar los cristales corneales de cistina. Los colirios de cisteamina deben aplicarse periódicamente, día tras día, indefinidamente,



para revertir la acumulación de cristales en la córnea (cualquier lesión ocular) y prevenir problemas futuros. Para los colirios de cisteamina todavía no se ha obtenido una autorización de comercialización. Su médico podrá aconsejarle acerca de la administración y de cómo obtener este producto.

Cumplimiento del tratamiento

Es difícil para los niños con cistinosis, puesto que están obligados a tomar muchos medicamentos, como la cisteamina, que debe tomarse cada 6 horas. Pero sabemos que con el tratamiento correcto, el niño estará bien y se retrasará la insuficiencia renal. Mientras que un tratamiento insuficiente significa que habrá complicaciones durante la infancia o la edad adulta. Al igual que esto, si el niño tiene un trasplante renal, debe tomarse tratamiento antirrechazo y debe continuarse la cisteamina para proteger otros órganos.

A veces, el niño o adolescente se siente tentado de no tomar la cisteamina.

La expresión "buen cumplimiento" describe el hecho de que se respeta la prescripción médica, sea un tratamiento médico, tomado a dosis correctas y periódicamente u otras prescripciones como una dieta o respetar una cita con el médico. Por el contrario, "mal cumplimiento" describe prescripciones médicas que no se respe-

tan y tratamiento médico que no se toma periódicamente.

Los niños con cistinosis pueden tener períodos de mal cumplimiento, como en todas las enfermedades crónicas. Esto es excepcional en niños pequeños, que sorprendentemente aceptan fácilmente todos los fármacos. Las dificultades de cumplimiento son más frecuentes durante la adolescencia.

¿Cómo se previenen los problemas de cumplimiento y cómo se restablece un régimen normal después de un período en el que los fármacos no se han tomado periódicamente?

– La información dada a los padres cuando el niño todavía es pequeño es esencial: información sobre la enfermedad y sus consecuencias, el papel de cada fármaco, las complicaciones cuando no se toma el fármaco. Es responsabilidad de los padres asegurarse de que el niño se toma todos los fármacos. Se necesita mucho valor, disponibilidad y fuerza de voluntad. Para tomar los fármacos, el niño necesita sentir la autoridad de los padres. Debe de ser tentador para los padres relajarse en esta tarea, pero esto no debe hacerse.

– Debe aportarse toda la información posible, especialmente porque ha habido mucho progreso durante los últimos años en la cistinosis y habrá más. Se sabe que el tratamiento correcto retrasa las consecuencias de la enfermedad. Ya no se ven las complicaciones que se observaban

hace 20 años (deterioro de la glándula tiroidea, del páncreas y del hígado) gracias al tratamiento con cisteamina. También se piensa que las complicaciones musculares y neurológicas más tardías pueden retrasarse con el tratamiento.

– Sigue siendo necesario ayudar a los padres y al niño por medios que pueden parecer secundarios, pero que son fundamentales. No es tan fácil tragar por la mañana, en la comida y por la noche una docena de fármacos diferentes. Lo siguiente puede ayudar a un buen cumplimiento:

- El uso de cajas de pastillas semanales, preparadas el domingo.
- Una caja de pastillas con alarma.
- Productos que corrigen o mejoran el olor de aliento y corporal.

Problemas especiales durante la adolescencia

En la adolescencia, los padres y el equipo pediátrico deben reducir progresivamente su protección y ayudar al niño a asumir su propia responsabilidad. Son útiles los siguientes principios:

- a) El adolescente debe considerarse como un colaborador activo: con derecho a comentar, negociar, argumentar y también a equivocarse.
- b) Debe darse información sobre la enfermedad, el papel de los diferentes fármacos, los resultados esperados y los posibles efectos secundarios.
- c) No utilice amenazas ni induzca temor, que aumentan la ansiedad.
- d) Se plantean dudas sobre el cumplimiento del tratamiento mediante la vigilancia sistemática de la cistina de los leucocitos. Pero es importante usar estos datos después de hablar cuidadosamente con el adolescente.
- e) No culpe a un adolescente que no cumpla el tratamiento. En lugar de ello, escuche: un adolescente que no se toma el tratamiento es un ado-

lescente que necesita ayuda de todas las formas posibles.

A pesar de toda la voluntad de los padres, los médicos y el equipo sanitario, siguen apareciendo dificultades reales: es como si el adolescente, bien informado, no tuviera el valor de cuidar de sí mismo. Comienzan períodos de oposición completa a los padres o a los médicos y la comunicación se dificulta. Todo el mundo se siente culpable, superado por el acontecimiento. Estos problemas de cumplimiento nunca son una simple falta de educación sobre la enfermedad o el tratamiento, sino que pueden ser la expresión de la adolescencia en la que períodos rebeldes se expresan por un mal cumplimiento del tratamiento. Otros adolescentes sin cistinosis encuentran otras formas de expresarse que a veces son igual de peligrosas.

Estos períodos difíciles se producen en un clima de profunda inseguridad mezclada con angustia, sentimientos de injusticia, rebeldía, negación, culpa, aislamiento, preocupación relacionada con la imagen corporal o la sexualidad, depresión. Es necesaria la ayuda de un psicólogo o psiquiatra para interpretar el significado real del mal cumplimiento y ayudar al adolescente y a la familia a superar la situación. Estos problemas nunca son "culpa" del paciente ni de alguno de los padres y es importante que no se sientan culpables. Estas situaciones nunca son desesperadas si el adolescente y la familia aceptan ayuda. En la práctica, el adolescente, los padres, la familia, el entorno escolar y el equipo médico avanzan todos juntos. Cada uno coopera con los demás. Por supuesto, hay altibajos, pero la mayor parte del tiempo, el adolescente se convierte, como cualquier otro y a pesar de la enfermedad, en un joven o una joven que mira al futuro, es decir, un adulto que controla su vida.

¿Se dispone de detección prenatal?

Cada vez que un varón y una mujer que son portadores los dos del defecto genético deciden tener un niño, hay una probabilidad de uno entre cuatro de que herede el defecto genético y nazca con cistinosis.

Se dispone de diagnóstico prenatal para aquellas familias conocidas por tener un riesgo de tener un niño con cistinosis. Se realiza muestreo de las vellosidades coriónicas a las 8-9 semanas de gestación; puede realizarse amniocentesis a las 14-16 semanas de gestación. Es importante comentar cuidadosamente este tema con un médico especialista que será capaz de aconsejarle de acuerdo con su situación.

¿Cuáles son los posibles avances futuros?

Hay mucho que aprender sobre la cistinosis. Los investigadores han identificado el gen (anor-

mal) y las mutaciones que producen esta enfermedad y han creado un modelo en ratón de la enfermedad. Otros investigadores están tratando de conocer los mecanismos de la disfunción celular y de determinar los mejores tratamientos para cada complicación. Algunas de las dudas que permanecen son:

- ¿Evitarán los niños con cisteamina desde la infancia todas las complicaciones posteriores de la cistinosis?
- ¿Evitarán por completo la necesidad de trasplante renal?
- ¿En qué medida beneficiará la cisteamina a los pacientes que comienzan el tratamiento después de recibir un trasplante renal?

Las publicaciones sobre cistinosis editadas por AIRG-E se pueden obtener en nuestra web: airg-e.org/enfermedades/cistinosis

CONVERSAMOS CON...

Lilli, madre de una adolescente con cistinosis



Conocer a Lilli, madre de una adolescente con cistinosis, es como recibir un soplo de aire fresco: alegre, risueña, dinámica y llena de energía. Cuando habla de su hija los ojos le brillan, se emociona; está orgullosa de su hija.

“Si mi hija está bien yo estoy bien”

Lo dice de vez en cuando mientras hablamos de cosas diversas de su vida familiar.

Marta tiene ahora 15 años y como está bien tenemos con Lilli una conversación distendida. Le hacemos preguntas que ella va contestando con esta expresión alegre que la caracteriza pero en su mirada se entrevé un trasfondo de dolor vivido para ir avanzando a pesar de las dificultades.

¿Cuándo empezó todo?

A los cinco meses y medio empezamos a notar algo diferente en nuestra hija. No quería el pecho ni tampoco biberones con leche. Sólo quería el biberón con agua. Gracias a su pediatra en el CAP le hicieron un análisis de orina y solo con esta pequeña prueba ya vieron que algo no

iba bien, de ahí la derivaron al hospital para un análisis de sangre y ya la ingresaron para realizarle más pruebas.

En 15 días teníamos el diagnóstico de cistinosis. Quiero recalcar esto porque un diag-

nóstico precoz es muy importante en enfermedades de este tipo. Marta empezó a medicarse

para la cistinosis con apenas 6 meses y esto ha sido muy beneficioso en cómo ha ido evolucionando su enfermedad.

¿Conocíais la enfermedad?

Nunca habíamos oído hablar de ella, por lo que tampoco sabíamos que era una enfermedad rara, genética y que tanto mi marido como yo éramos portadores del gen.

¿Con este desconocimiento cómo se afronta el diagnóstico?

Con mucho desconcierto, tristeza, rabia e impotencia, hasta que empezamos a tener información más concreta de la enfermedad y a conocer a qué nos deberíamos enfrentar. Nos ayudó mucho, en aquel momento, ponernos en contacto con otras familias que estaban en nuestra misma situación y comprobar que todo era superable.

¿Qué es lo que resulta más difícil de llevar al principio?

Una vez superado el primer impacto del diagnóstico cuando nos comunicaron que nuestra hija podía morir pronto. Las primeras informaciones son muy devastadoras. Nos preocupaba sobre todo su calidad de vida.

Una vez obtenida toda la información aprendes a afrontarlo de otro modo, aprendes algo que a todos se nos olvida y es a vivir el día a día, sin adelantar acontecimientos y disfrutando de lo que tenemos ahora.

“Si mi hija está bien yo estoy bien”

Por supuesto que piensas que ojalá hubiera sido de otro modo, que no se hubieran juntado nuestros genes erróneos, pero no hemos llegado a tener sentimientos de culpa, porque es algo que desconocíamos y eso creo que es importante para todas las familias, sino te hundes.

¿Cómo ha evolucionado el crecimiento de Marta?

Marta ha tenido una infancia feliz. Hemos procurado normalizar siempre su situación para que no se sienta diferente.

La escuela es muy importante para estos niños con enfermedades especiales. En nuestro caso, la escuela fue de gran ayuda. Asistió a una escuela inclusiva en la que los profesores se ocuparon siempre de darle la medicación

que necesitaba mientras estaba en el colegio, lo que ayudó a que no se sintiera diferente de sus compañeros.

Ahora lleva una vida normal de adolescente, disfrutando de las salidas con sus amigos y compañeros. Este año Marta va a hacer un intercambio en Holanda. Está dentro del grupo de las 15 personas del Instituto que cumplían los requisitos necesarios y la cistinosis y su falta de visión no ha sido un impedimento.

Marta actualmente tiene muy poca visión ¿qué ocurrió?

A los 10 años un día nos comentó que no veía bien. Al cabo de tres días vimos que cuando estaba en la mesa no podía ver los cubiertos por lo que corrimos a urgencias. La ingresaron, pruebas... después de 5 días la operaron de urgencia por presión intracraneal pero el daño en el

nervio óptico es irreversible, en 10 días se había quedado prácticamente sin visión. Marta tiene un 7% de visión en el ojo derecho y prácticamente ninguna visión en el ojo izquierdo.

¿Cómo aceptó Marta este nuevo contratiempo?

Con mucha rabia. Actualmente mucho mejor, se ha acostumbrado a vivir así, aunque en momentos puntuales, todavía tiene este sentimiento.

A pesar de esta nueva situación, Marta lo vive con relativa normalidad. No ha dejado sus estudios. Continúa asistiendo a clase, con sus compañeros de siempre y con unas notas excelentes. La ayuda de sus profesores y compañeros, de la ONCE y mucha dedicación hacen que Marta pueda seguir

creciendo con normalidad.

Siempre nos hemos propuesto ayudarla a desenvolverse por su cuenta para que pueda ser el máximo de autónoma posible. Que no se sienta una persona enferma y que afronte su vida con responsabilidad. Que aprenda a cuidarse, tomando la medicación y realizando los controles necesarios.

Los niños con esta enfermedad toman mucha medicación ¿cómo os organizáis para que Marta tenga lo que necesita durante el día?

La ayuda de maestros y compañeros es imprescindible cuando son pequeños.

Tenemos muy en cuenta que cada vez que toma la medicación coincida con las comidas para que no tenga el estómago vacío y no vomite.

Marta toma actualmente 39 pastillas al día, unas propias para la enfermedad (cisteamina) y otras

La escuela es muy importante para estos niños con enfermedades especiales

como complementos para contrarrestar lo que pierde con la orina. Para la enfermedad, desde los 6 meses, toma la medicación cada 6 horas. Esto obliga a tener que despertarla cada día a las 3 de la mañana para darle la medicación.

Marta come bien. Durante el día la medicación no le supone ningún problema. Por la noche, con el estómago vacío, vomita a menudo.

El malestar de estómago casi a diario y el olor corporal son los síntomas de la medicación que tiene que ir superando cada día.

¿Cómo se lleva la situación a nivel de pareja?

Al principio no se sabe cómo llevarlo. La dedicación era completa y nos absorbía totalmente, tanto físicamente como psíquicamente y cada uno lo afrontamos como pudimos.

Ahora que podemos verlo con perspectiva, vemos la importancia de no olvidar la relación de pareja y dejar que la situación nos arrastre. Hay que hablar mucho, muchísimo, para que cada uno vaya superando la situación y la familia se mantenga unida. Las personas somos distintas y la reacción ante una situación tan inesperada y adversa también es distinta. Nosotros nos dimos tiempo y poco a poco nos volvimos a encontrar para continuar avanzando juntos.

Y en cuanto a las necesidades de Marta también nos turnamos mucho. Tener "espacios" para descansar y liberarnos un poco de esta atención constante es imprescindible para mantener el equilibrio emocional y la relación de pareja.

Hace 4 años decidisteis crear la asociación "Asociación Cistinosis España", ¿por qué?

Desde que a Marta la diagnosticaron, a través de la Dra. Roser Torra, contactamos con otras dos familias españolas con hijas con cistinosis.

Así creamos un grupo dentro de la AIRG-E para contactar con el resto de familias y apoyarnos. Al cabo de unos años llegó a nuestro grupo una familia del Delta de l'Ebre con un hijo con cistinosis y nos animaron para que juntos creáramos nuestra propia asociación.

Para nosotros, al principio fue muy reconfortante poder hablar directamente con otras personas que nos escucharon, comprendieron y apoyaron. Y lo sigue siendo.

A través de la Asociación queremos compartir experiencias y ofrecer ayuda y el máximo asesoramiento posible a los pacientes y familias para mejorar su calidad de vida.

Con la ayuda de los hospitales que llevan casos de cistinosis en España hemos

conocido pacientes y familias de todas partes y nos hemos ido consolidando como grupo.

Estamos en contacto con todas las asociaciones de cistinosis del mundo.

Cualquier familia o persona que lo necesite puede ponerse en contacto con nosotros mediante nuestra web: www.grupocistinosis.org o bien en:

ASOCIACIÓN CISTINOSIS ESPAÑA

Avinguda Canal de les Salines, 26

43879 Els Muntells (Tarragona)

Tel. 626.684.616 / 605.069.243

info@grupocistinosis.org

Asimismo se puede encontrar información sobre la enfermedad y las publicaciones que se han editado sobre la cistinosis en la web de la AIRG-E, "Asociación para la Investigación e Información de las Enfermedades Renales Genéticas".

<http://www.airg-e.org/enfermedades/cistinosis/>

Siempre nos hemos propuesto ayudarla a desenvolverse por su cuenta

El Consejo Genético en las Enfermedades Renales Hereditarias



DRA. CARMEN AYUSO GARCÍA

Jefe de Departamento de Genética. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y Hospitales Públicos QuironSalud. Madrid

INTRODUCCIÓN, DEFINICIÓN

En los últimos 5 años, la accesibilidad creciente a las pruebas genéticas, por parte de pacientes, familiares y clínicos, junto al conocimiento científico y médico derivado de ellas, ha transformado nuestra práctica asistencial.

Numerosas especialidades han detectado la necesidad de cambiar también el modelo sanitario para adaptarse a la nueva realidad, promoviendo la colaboración interdisciplinar entre las distintas especialidades y la genética clínica. La genética clínica es ya una especialidad real, aunque aún no reconocida oficialmente, que incluye a genetistas médicos, consejeros genéticos, biólogos moleculares y bioinformáticos. Así, se favorece la creación de conocimiento y ofrece apoyo transversal a la atención médica de personas con riesgo o afectadas por enfermedades de base genética.

El consejo o asesoramiento genético (CG) es el proceso clínico de información a las personas y familias afectadas o con riesgo de sufrir enfermedades de causa genética, para ayudarles a comprender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de estas enfermedades, [1] y, de modo concreto, de la información derivada de las pruebas genéticas.

La Ley de Investigación Biomédica (LIB 14/2007) [2] lo define como “el procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posibles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genéticos y sus ventajas y riesgos y, en su caso, para asesorarla en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis”.

El CG forma parte del proceso asistencial a los pacientes con enfermedades genéticas o riesgo de padecerlas, tal y como recoge la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud [3] (TABLA 1).

TABLA 1. PROCESOS ASISTENCIALES PARA EL ABORDAJE DE LAS ENFERMEDADES DE BASE GENÉTICA*, INCLUIDOS EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

a) El diagnóstico genético
b) El consejo genético: La transmisión de información sobre el riesgo de recurrencia de la enfermedad o trastorno, las consecuencias para el paciente y su descendencia y las posibilidades de prevención pre y postnatal.
c) La derivación a los distintos profesionales especializados para el adecuado manejo de cada situación.

(*modificado del artículo 5.3.10.1 de la Cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud Orden SSI/2065/2014 [3])

Debe preceder y seguir a la práctica del diagnóstico genético y debe seguirse de la derivación a los equipos multidisciplinares que realizan la prevención, seguimiento, y tratamiento de la enfermedad genética en cuestión.

Actualmente se han descrito unas 500 enfermedades renales hereditarias (ERH) monogénicas (o puramente genéticas) [4], que afectan al 10% de los adultos con enfermedad renal terminal y a más del 70% de los niños con enfermedad renal de inicio precoz [5].

Las nuevas técnicas genéticas diagnósticas, basadas en la secuenciación masiva o genómica

(NGS), permiten identificar la causa (mutación/es) en un porcentaje global de entre el 40% y el 80%, pero variable según la indicación diagnóstica (alrededor del 80% en enfermedad quística y 60% en enfermedad glomerular) y la presencia o no de antecedentes familiares o de síntomas extrarrenales asociados [4-9].

Aunque la NGS ha permitido aumentar la eficacia diagnóstica, al analizar un gran número de genes de un modo rápido y barato, tiene, sin embargo, sus limitaciones, ya que no todas las técnicas son sensibles para detectar ciertos tipos de mutación (ej: grandes deleciones o duplicaciones: CNVs), en ciertos tipos de genes (ej: con pseudogenes cercanos, como *PKD1*) o regiones génicas (ej: regiones repetidas o no codificantes). Por ello, es necesario aplicar la técnica diagnóstica más adecuada para la enfermedad a estudiar y conocer cuáles son sus limitaciones (posibilidad de falsos positivos o negativos), la posibilidad de obtener resultados incompletos o dudosos [4-5, 7], así como la de encontrar resultados no relacionados con el objeto inicial del estudio (hallazgos inesperados o secundarios).

Por otra parte, mediante estudios de asociación genética, también se han descrito otras regiones del genoma que contienen variantes (hasta 264) asociadas con la función glomerular [10], y que podrían tener un efecto multifactorial como factores protectores o de predisposición a la enfermedad renal no monogénica.

Actualmente se han descrito unas 500 enfermedades renales hereditarias (ERH) monogénicas (o puramente genéticas)

TIPOS DE CONSEJO GENÉTICO: EN QUÉ MOMENTO Y PARA QUÉ REALIZARLO

Como es bien sabido, el diagnóstico genético y el CG asociados pueden clasificarse según su propósito, en distintos tipos: de confirmación diagnóstica, predictivo o presintomático y de portador [11].

Y según el momento de la vida en que se realizan en postnatal, prenatal, de cribado y preimplantacional [11].

Aunque el procedimiento analítico es a menudo similar (excepto en los dos últimos tipos), el asesoramiento y la interpretación de los resultados es muy diferente según el tipo de que se trate.

Así, se puede obtener un resultado negativo, que sirve para descartar la enfermedad o el estado de portador, si se analiza una mutación familiar conocida y causante de una ERH en una persona asintomática. Sin embargo, ese mismo resultado negativo debe interpretarse como “no informativo” si se realiza en una persona con un diagnóstico clínico seguro de ERH, y no se identifica ninguna anomalía, no permitiendo descartar la naturaleza genética de la enfermedad clínica [12].

Por el contrario, la obtención de un diagnóstico positivo, cuando se identifica un genotipo asociado a una ERH, favorece la toma de decisiones clínicas y también reproductivas [4-5,7], siendo una causa reconocida para la realización de diagnóstico genético preimplantacional.

INDICACIONES: CUÁNDO REALIZAR EL CONSEJO GENÉTICO

Es importante reseñar que, si no se conoce la mutación familiar, siempre debe iniciarse el estudio en una persona clínicamente afectada, aunque no coincida con la persona que desea conocer su estatus.

En la TABLA 2 se exponen resumidamente algunas indicaciones generales de CG en las ERH [4,5,8,12].

TABLA 2. INDICACIONES GENERALES DE CONSEJO GENÉTICO EN LAS ERH

PACIENTE O FAMILIAR CON DIAGNÓSTICO O SOSPECHA CLÍNICA ¹ DE:
ERH conocida
Malformación congénita renal aislada o síndrome polimalformativo con afectación renal
Enfermedad metabólica con afectación renal, enfermedad tubular renal
Cáncer hereditario renal

¹ Si no se conoce la mutación familiar, siempre debe iniciarse el estudio en una persona clínicamente afectada

Estas incluyen el diagnóstico o sospecha clínica, entre otras, de alguna de las patologías indicadas, bien en el paciente consultante o en un familiar próximo.

A) ERH conocida

Entre ellas destacan las poliquistosis renales [8,13] y el síndrome de Alport [8,14], por ser la 1ª y 2ª ERH por sus frecuencias

(Ver artículos correspondientes: NEFROGEN 12:

Poliquistosis Renal. 10-35, 2018; Alport. R Torra 36-39; 2018).

La poliquistosis renal del adulto es una ciliopatía no sindrómica que puede presentar herencia autosómica dominante (la más frecuente, con los genes *PKD1*, *PKD2*, y *HNF1B*) o autosómica recesiva [7-8, 13].

En el síndrome de Alport puede existir junto a la nefropatía (hematuria y glomerulopatía lamelada de membrana basal) hipoacusia o alteraciones oculares, causados generalmente por mutaciones en alguno de los tres genes de Colágeno 4 A (*COL4A3*, *COL4A4*, y *COL4A5*) que codifican las cadenas $\alpha 3$, $\alpha 4$, y $\alpha 5$ del colágeno tipo IV. Pueden transmitirse con patrón hereditario ligado al X (gen *COL4A5*; 85% de los casos) o autosómico recesivo o dominante (mutaciones bialélicas o monoalélicas en algunos de los genes *COL4A3* o *COL4A4*). [14 15].

Es importante destacar, por su frecuencia los casos ligados al cr X (85% de los casos). Aunque las mujeres pueden ser asintomáticas, entre el 15-30% de ellas desarrollan insuficiencia renal antes de los 60 años, y también sordera en la madurez [14].

Los casos dominantes presentan dificultades diagnósticas, para establecer este modo de herencia y para la correlación genotipo-fenotipo, ya que, en primer lugar, no es posible excluir con total certeza la existencia de una 2ª mutación no encontrada en el otro alelo y, en segundo lugar, el fenotipo asociado es muy variable, desde pacientes asintomáticos o con solo fallo renal sin presentar otras anomalías, hasta el fenotipo completo. En los casos dudosos, el análisis de los antecedentes familiares y la segregación de la variante encontrada en los casos afectados y no afectados de la misma familia pueden ayudar a discernir el modo de herencia. [14, 15]. Por todo lo anterior en las nuevas clasifi-

caciones se habla de S de Alport autosómico [15].

Por último, también se ha descrito la existencia de posibles patrones digénicos en el S de Alport, así como otros genes implicados [8, 14-15].

Por otra parte, existen muchas otras enfermedades renales de posible causa hereditaria, como síndromes de microhematuria/proteinuria, nefropatía intersticial, las nefrolitiasis, o las alteraciones del complemento, las enfermedades glomerulares (glomerulonefritis focal, etc.), entre otras.

B) Malformación congénita renal aislada o síndrome polimalformativo con afectación renal

Entre ellas, las agencias renales o los quistes renales prenatales o congénitos múltiples o únicos) [17].

Las malformaciones renales suponen alrededor del 10% de los hallazgos malformativos renales prenatales. En los casos en los que se llega a un diagnóstico genético, se observa que la mitad de ellos son debidos a aneuploidías (anomalías cromosómicas) y la otra mitad a reordenamientos genómicos (CNVs), que son detectados generalmente mediante la técnica de array CGH [17]. Su pronóstico es muy variable y depende de la alteración genética subyacente, así como de la gravedad de la presentación (únicos, múltiples uni o bilaterales, con incremento de la ecogenicidad de la corteza renal) y las alteraciones acompañantes [17].

Las malformaciones renales suponen alrededor del 10% de los hallazgos malformativos renales prenatales



Entre los síndromes que incluyen enfermedad renal congénita o infantil se encuentran las ciliopatías sindrómicas [18]. Las ciliopatías, que incluyen como se ha dicho la poliquistosis renal del adulto, son un grupo muy amplio de enfermedades, causadas por más de 150 genes cuyas proteínas están presentes en el cilio primario y se distribuyen de modo ubicuo, por lo que existen formas sindrómicas en las que se pueden afectar distintos órganos y tejidos tales como la retina, el oído, el esqueleto, el pulmón, el corazón, el sistema nervioso central, el esperma o el riñón [18].

C) Enfermedad metabólica con afectación renal, enfermedad tubular renal

La enfermedad de Fabry se encuentra en este grupo [19]. Es una enfermedad lisosomal con depósito tisular de glicoesfingolípidos, causada por déficit de actividad de la alfa-galactosidasa A (AGALA), por mutaciones en el gen codificante y con herencia ligada al cromosoma X.

Existen distintos fenotipos asociados en función del genotipo. Así los varones afectados con la forma clásica no tienen ninguna o muy escasa actividad enzimática, y su clínica de inicio precoz, se caracteriza por acroparestesias, hipohidrosis, angioqueratomas, alteraciones gastrointestina-

les y/o distrofia corneal característica en la infancia o adolescencia.

Los varones con forma leve de inicio tardío (entre la 4ª y 6ª década de la vida) tienen actividad residual y su prevalencia es mucho mayor que en la forma grave, desarrollan una enfermedad que conduce a fallo renal, miocardiopatía hipertrófica, enfermedad cerebrovascular.

Las mujeres pueden tener un fenotipo muy variable, pero ocasionalmente también pueden presentar daño multiorgánico, incluso con formas tan graves como los varones afectados.

D) Cáncer hereditario renal

Un 5% de los casos de cáncer renal (RCC) son de causa hereditaria [20]. La causa genética debe sospecharse en los casos de inicio precoz, tumores multifocales o bilaterales, existencia de antecedentes familiares de RCC o de otros tumores. Ante alguno de estos antecedentes es preciso revisar por completo la historia personal y familiar realizando el árbol genealógico que incluya tres generaciones y solicitar el estudio genético.

De acuerdo con una revisión reciente, los genes implicados en RCC autosómico dominante son *VHL*, *MET*, *FH*, *TSC1/TSC2*, *FLCN*, *SDHA/BICID*, *BAP1*, *CDC73*, y *MITF*. Algunos de ellos con una descripción incompleta aun del fenotipo asociado (*SDH*, *BAP1*, y *MITF*) y una menor incidencia de RCC, por el contrario, *FH* y probablemente *BAP1* se asocian a una enfermedad más agresiva.

La identificación de las variantes genéticas a través del estudio molecular permite en algunos casos la aplicación de terapias enfocadas y más eficientes.

OBJETIVOS DEL DIAGNÓSTICO Y CONSEJO GENÉTICO

Tal y como menciona la orden ministerial de cartera de servicios [3], el consejo genético se aplica cuando proporciona al paciente o a su familia “utilidad clínica”, esto es, cuando sirve para mejorar su manejo clínico.

Por ello debe solicitarse (TABLA 3) para ayudar al manejo de la enfermedad en sus distintos aspectos [4, 5]:

1) Diagnóstico clínico: para confirmarlo, descartarlo, refinarlo, definir un sub-fenotipo o evitar otras técnicas diagnósticas invasivas (como la biopsia renal en el S de Alport) [5].

El uso de NGS en ERH permite confirmar el diagnóstico clínico en cerca del 40% de los casos, corregirlo en el 22% y establecerlo por primera vez en el 38% de los casos de etiología desconocida [4].

2) Seguimiento. En el caso que sospecha de síndromes malformativos o multisistémicos, como las ciliopatías, que requieran descartar afectación de otros órganos y pautar un seguimiento clínico adaptado. Igualmente, en el caso de patología detectada prenatalmente por ecografía.

3) Tratamiento. De un modo particular en el caso de la poliquistosis renal presintomática, para el reemplazo enzimático en la Enfermedad de Fabry, o en el caso de albuminuria en S de Alport, por citar tres casos. Pero también para evitar instaurar terapias ineficaces o indicarlas de modo personalizado en el caso de cáncer renal hereditario.

4) Pronóstico. En algunos casos se puede establecer un pronóstico de gravedad, por existir una cierta correlación genotipo-fenotipo (por ej. en algunas mutaciones de col en S Alport) pero esto o es factible en todos los casos.

5) Preventivo en el individuo o en la familia. En todos aquellos casos en que sea necesaria la toma de decisiones reproductivas.

TABLA 3. OBJETIVOS DEL DIAGNÓSTICO Y CONSEJOS GENÉTICOS

AYUDA EN LOS DISTINTOS PROCESOS CLÍNICOS
1) Diagnóstico clínico: confirmarlo, descartarlo, refinarlo, definir un sub-fenotipo o evitar otras técnicas diagnósticas invasivas
2) Seguimiento clínico: sospecha de síndromes malformativos o enfermedad multisistémica
3) Tratamiento. Precoz, dirigido, o para evitar tratamientos no eficaces
4) Pronóstico. Evolución. Aparición síntomas generales
5) Preventivo en el individuo o en la familia (reproductivo)

ACCESO E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

En el momento actual solo se puede acceder al diagnóstico y CG de los Servicios de Genética a través de las especialidades médicas, no estando accesible desde atención primaria.

La petición puede realizarse por indicación médica ante una sospecha clínica o a petición de las personas y familias afectadas por la existencia de antecedentes familiares.

Su acceso es todavía costoso en términos económicos, de dificultad y de demora temporal. Sin embargo, en la mayoría de las comunidades autónomas están disponibles bien internamente

(raramente) o prevista su derivación a los centros que los realizan.

Una dificultad importante derivada de la complejidad del diagnóstico genético actual es la interpretación de los resultados, por lo que su abordaje requiere, como se mencionó al principio, la participación de equipos multidisciplinarios, en los que haya genetistas clínicos, moleculares y bioinformáticos [12, 14].

Así, las variantes genéticas identificadas en un estudio se clasifican de acuerdo con distintos criterios, tales como datos conocidos poblacionales, de asociación a enfermedad, de predicción de efecto en el RNA o en la proteína resultante, etc., en 5 categorías, incluyendo una categoría dudosa: las variantes tipo 3, de significado incierto o VUS [4, 7-8, 14].

Por ello, una prueba genética puede tener distintos resultados, y su interpretación en el adecuado contexto clínico es muy relevante por su repercusión en el manejo del paciente.

CONCLUSIONES

El diagnóstico y el CG son los pilares en torno a los que se estructura el proceso asistencial de las ERH. Por ello deben ser incluidos regularmente en el circuito sanitario.

La composición de equipos multidisciplinarios, en los que interactúen todos los agentes y especialistas implicados (incluidos genetistas clínicos, moleculares, bioinformáticos y consejeros genéticos), es imprescindible para lograr este objetivo.

En España, la inexistencia de la especialidad de Genética y la inaccesibilidad al diagnóstico y consejo genéticos de modo directo desde atención primaria, dificultan su incorporación a la práctica clínica.

Su implementación permite mejorar del manejo clínico de los pacientes y familias con ERH,

en el diagnóstico, seguimiento prevención y tratamiento más adecuados.

PUNTOS CLAVE

- El consejo genético en la ERH es un proceso de comunicación a pacientes o familiares, acerca de trastornos de base genética que permite interpretar los resultados de las pruebas clínicas y genéticas y favorece el manejo clínico y la toma de decisiones personales y reproductivas.

- Se deben identificar los casos a estudiar, valorando los antecedentes y las posibles indicaciones para realizarlo, el estatus de quien lo solicita (diagnóstico, predictivo o de portador) y el momento de la vida en que se proporciona (preimplantacional, prenatal o postnatal).

- Incluye aspectos diagnósticos, pronósticos, terapéuticos y preventivos y afecta tanto al paciente como a su entorno familiar.

- Está regulado por normas legales e incluido formalmente en el proceso asistencial, unido a la realización de las pruebas genéticas, y al seguimiento clínico adecuado, según sus resultados.

- Es necesario que se realice en el marco sanitario, con criterios de calidad y éticos, informando sobre la fiabilidad y los posibles beneficios o riesgos de la información obtenida.

- El consejo genético en ERH, proporcionado por equipos multidisciplinarios, en los que resulta clave la participación de la genética clínica, incrementa el conocimiento y la calidad asistencial, y es coste-eficiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force, Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S., Hahn SE, Strecker MN, Williams JL. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. J Genet Couns. 2006; 15:77-83.

2. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007.
3. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.
4. Connaughton DM, Kennedy C, Shril S, Mann N, Murray SL, Williams PA, et al. *Monogenic causes of chronic kidney disease in adults*. *Kidney Int*. 2019; 95:914-928. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.031. Epub 2019 Feb 14.,75.
5. Jayasinghe K., Quinlan C., Stark Z., Patel C., Mallowarachchi A., Wardrop L et al. *KidGen Collaborative. Renal genetics in Australia: Kidney medicine in the genomic age*. *Nephrology (Carlton)*. 2019 Mar; 24: 279-286. doi: 10.1111/nep.13494. Epub 2018 Oct 18.
6. Mallett A.J., McCarthy H.J., Ho G., Holman K., Farnsworth E., Patel C., et al. *Massively parallel sequencing and targeted exomes in familial kidney disease can diagnose underlying genetic disorders*. *Kidney Int*. 2017; 92: 1493–506.
7. Harris P.C. *The time for next-generation molecular genetic diagnostics in nephrology is now!*. *Kidney International* 2018; 94: 237–239.
8. Bullich G., Domingo-Gallego A., Vargas I., Ruiz P, Lorente-Grandoso L., Furlano M. et al. *A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases* *Kidney Int*. 2018; 94:363-371.
9. Roopman E.E., Marasa M., Cameron-Christie S., Petrovski S., Aggarwal V.S., Milo-Rasouly H. et al. *Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease*. *N Engl J Med*. 2019 Jan 10;380(2):142-151.
10. Wuttke M., Li Y., Li M., Sieber K.B., Feitosa M.F., Gorski M., et al. *A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals*. *Nat Genet*. 2019; 51:957-972.
11. Heidi L. Rehm. *Evolving health care through personal genomics*. *Nature Reviews Genetics* 2017; 18: 259–267.
12. Devuyst O., Knoers N.V., Remuzzi G., Schaefer F., *Board of the Working Group for Inherited Kidney Diseases of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association*. *Rare inherited kidney diseases: Challenges, opportunities, and perspectives*. *Lancet* 2014; 383: 1844-59.
13. Wang T., Li Q., Shang S., Geng G., Xie Y., Cai G., Chen X. *Identifying gene mutations of Chinese patients with polycystic kidney disease through targeted next-generation sequencing technology*. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Jun;7(6): e720. doi: 10.1002/mgg3.720. Epub 2019 May 6.
14. Savige J., Ariani F., Mari F., Bruttini M., Renieri A., Gross O., et al. *Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome*. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34: 1175-1189.
15. Kashtan C.E., Ding J., Garosi G., Heidet L., Massella L., Nakanishi K., et al. *Alport syndrome. A unified classification of genetic disorders of collagen IV α 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group*. *Kidney Int*. 2018; 93:1045-1051.
17. Gimpel C., Avni F.E., Bergmann C., Cetiner M., Habbig S., Haffner D. et al. *Perinatal Diagnosis, Management, and Follow-up of Cystic Renal Diseases: A Clinical Practice Recommendation With Systematic Literature Reviews*. *JAMA Pediatr*. 2018; 172:74-86. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.3938.
18. Whewey G. and Mitchison H.M. *Opportunities and Challenges for Molecular Understanding of Ciliopathies—The 100,000 Genomes Project*. *Front. Genet.*, 11 March 2019.
19. Hsu T.R., Niu D.M. *Fabry disease: Review and experience during newborn screening*. 2018; 28):274-281. doi: 10.1016/j.tcm.2017.10.001. Epub 2017 Oct 20.
20. Shuch B., Zhang J. *Genetic Predisposition to Renal Cell Carcinoma: Implications for Counseling, Testing, Screening, and Management*. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 29;JCO2018792523. doi: 10.1200/JCO.2018.79.2523. [Epub ahead of print].

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Isabel Lorda (Departamento de Genética. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid) por su revisión crítica de este artículo.

Tratamiento de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante con Tolvaptán en España



DRA. JUDIT MARTINS

Servicio de Nefrología

Servicio de Nefrología Hospital universitario de Getafe

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. Se trata de una enfermedad crónica y progresiva caracterizada por el desarrollo y progresivo crecimiento de múltiples quistes. El crecimiento de estos quistes conlleva la destrucción progresiva del tejido renal sano y por tanto la pérdida de función renal. Esta disminución de enfermedad renal puede conllevar la necesidad de terapia renal sustitutiva (diálisis o trasplante renal).

Su prevalencia estimada es de 1 de cada 1.000 - 2.000 habitantes. Sin embargo hay que decir que las tasas de prevalencia de la PQRAD son muy variables debido a la ausencia de registros específicos de la enfermedad. En España su prevalencia estimada se sitúa alrededor de más de 23.000 personas.

La PQRAD se produce por mutaciones en los genes *PKD1* y *PKD2* (como principales mutaciones genéticas, aunque actualmente ya hay descritas otras) que provocan, entre otras alteraciones, un aumento de los niveles de AMPc intracelular que da lugar a su vez al crecimiento y proliferación de quistes y por tanto alteraciones en el tejido renal sano que finalmente provocan insuficiencia renal. Es precisamente el crecimiento de los riñones lo que determina el pronóstico de la PQRAD. De ahí la importancia en conocer el tamaño renal, en concreto el volumen renal. Aunque la principal consecuencia de la enfermedad es la pérdida de función renal, hay pacientes que pueden permanecer asintomáticos toda la vida.

Tradicionalmente el tratamiento de la enfermedad se ha basado en manejo de complicaciones asociadas a la misma

(hipertensión arterial, infecciones o sangrado quístico...), no existiendo ningún medicamento autorizado para el tratamiento específico de la enfermedad. Es en el año 2014 cuando se aprueba el primer fármaco (Tolvaptán) capaz de ralentizar la progresión de la enfermedad. Por tanto, el objetivo del tratamiento sería el enlentecimiento del deterioro de la función renal con el fin de retrasar (e incluso llegar a evitar en la medida de lo posible) la necesidad de tratamiento renal sustitutivo.

El Tolvaptán supone por tanto un cambio significativo en el manejo de los pacientes con PQRAD. Se trata de un antagonista oral selectivo de una hormona llamada vasopresina. El bloqueo de la unión de la vasopresina a receptores situados en el riñón provoca a su vez una disminución en los niveles de AMPc que, como previamente comentamos, está implicado en el crecimiento de los quistes.

El nuevo tratamiento ha demostrado ralentizar la progresión de la enfermedad, así como reducir el deterioro de la función renal.

El tratamiento se aprueba en Europa en 2015 pero no es hasta marzo de 2017 cuando se autoriza su uso en España por la agencia española de medicamentos. Aun así, en cada Comunidad Autónoma requirió aprobación posterior lo cual supuso una diferencia de inicio del tratamiento en distintas comunidades. No es fármaco indicado para todos los pacientes con PQRAD sino para aquellos que cumplen criterios de rápida progresión de la enfermedad. Según la ficha técnica el Tolvaptán está autorizado en pacientes mayores de 18 años con PQRAD y con enfermedad renal

crónica estadio 1-3. Tras los resultados de un estudio (REPRISE) en que se demostraba la eficacia del fármaco en estadios más avanzados de la enfermedad, en la ficha técnica también se incluyeron pacientes en estadio 4.

¿QUÉ EVIDENCIA DE EFICACIA SE TIENE DEL FÁRMACO HASTA EL MOMENTO?

La eficacia de Tolvaptán se basa fundamentalmente en un estudio (TEMPO 3:4) publicado en el año 2012 en una de las principales revistas de divulgación científica (New England Journal of Medicine). Se trata de un ensayo clínico llevado a cabo entre los años 2007 a 2009 en el que se incluyeron 1.445 pacientes con PQRAD. Los principales resultados del mismo es que el Tolvaptán redujo el aumento del volumen renal (principal determinante de la pérdida de función renal) en un 42,9% respecto a los pacientes que no recibieron tratamiento.

Posteriormente se publicó otro estudio (TEMPO 4:4), en él se demostró un efecto beneficioso sostenido sobre la función renal, lo que apoya un efecto modificador de la enfermedad. Finalmente en el estudio REPRISE, se demostraba la eficacia del fármaco en estadios más avanzados de enfermedad renal crónica.

¿QUÉ DATOS DE EXPERIENCIA REAL SE TIENEN TRAS LA APROBACIÓN DEL USO DE FÁRMACO?

Actualmente a nivel mundial son más de 10.000 pacientes con PQRAD los que se encuentran

El Tolvaptán supone un cambio significativo en el manejo de los pacientes con PQRAD

recibiendo Tolvaptán. En España la cifra se sitúa en torno a 900 pacientes tratados. Pese a esa experiencia clínica son muy pocos los datos publicados.

La mayoría de los datos son de estudios pequeños que no superan los 100 pacientes, la mayoría estudios japoneses que avalan la eficacia del fármaco a largo plazo. En Europa se han comenzado a realizar algunos registros específicos de pacientes tratados como es el caso de Alemania con un estudio en el que incluyen más de 450 pacientes. De momento los pocos datos que se han reportado, son de muy buena adherencia al tratamiento y su seguridad a largo plazo.

En el reciente Congreso europeo de Nefrología celebrado en Budapest (junio 2019) se presentó la experiencia de un grupo de 15 hospitales de la Comunidad de Madrid con pacientes PQRAD en tratamiento con Tolvaptán desde su aprobación en marzo 2017 hasta la actualidad. En el estudio se incluyeron un total de 124 pacientes seguidos durante un periodo de $8,7 \pm 5,1$ meses. En su mayoría eran mujeres (50,4%) con una edad media de $42,5 \pm 8,8$. Los pacientes estudiados tenían enfermedad renal crónica estadio 1-3: 1 (19,5%), 2 (36,5%), 3a (40%) y 3b (4%). Como previamente se mencionó el Tolvaptán es un fármaco de administración oral cuya dosis de administración puede variar desde 60 a 120 mg. Según recomendación de administración el escalado de dosis debe realizarse entre 1 a 4 semanas. El objetivo siempre es que los pacientes alcancen la máxima dosis que toleren para lograr mayor efecto. La dosis media máxima alcanzada en el estudio fue de $100,83 \pm 24,44$ mg y el tiempo medio en alcanzarla $4,9 \pm 3,8$ semanas.

Tolvaptán no es un fármaco exento de efectos secundarios

Tolvaptán no es un fármaco exento de efectos secundarios. Sus principales efectos secundarios son los relacionados con el aumento de la cantidad de orina (efectos acuaréticos). No son efectos graves pero sí alteran en cierta medida la calidad de vida del paciente. Por otra parte, en un pequeño porcentaje de pacientes se puede producir daño hepático (hepatotoxicidad). Es un efecto grave pero potencialmente reversible (vuelta a la normalidad de la función hepática) tras suspender el fármaco. El daño hepático es una reacción idiosincrásica (no se desconocen los motivos por el que ocurre). Sí se conoce que la probabilidad que ocurra es mayor a partir de los 3 meses y disminuye a partir de los 18 meses de tratamiento.

En el estudio mencionado un 72,3% presentó efectos secundarios: 64,31% acuaréticos. Un total de 9 pacientes (7,2%) y hepatotoxicidad. Los casos de afectación hepática ocurrieron entre los 3 y 6 meses de inicio y en un 100% de los casos los valores de las transaminasas volvieron a la normalidad a las $4 \pm 1,7$ semanas tras suspender el fármaco. Otros efectos analíticos observados pero en un porcentaje muy pequeño fueron: elevación de los niveles sanguíneos de sodio y de ácido úrico. Todos ellos relacionados con la propia acción del fármaco y reversibles tras ajuste de dosis.

Respecto a la función renal, hay que mencionar que por el propio mecanismo de acción del fármaco es normal que disminuya mínimamente al inicio del tratamiento, pero después se establece. En los pacientes estudiados se observó una estabilidad de la función renal en el periodo estudiado.

Debido a los efectos secundarios que presentaron, un total de 21 pacientes (16,9%) abandonó inicialmente el tratamiento. Los principales motivos para discontinuar el tratamiento fueron: efectos acuaréticos (42,9%), hepatotoxicidad (42,9%) y otros efectos en un 16,9% (deterioro función renal, insomnio, mareo, reacción cutánea). De los 21 pacientes que inicialmente abandonaron, 12 (42,8%) de ellos reiniciaron nuevamente el tratamiento en un periodo medio de tiempo de $3,66 \pm 2,26$ meses. Por tanto un 90,4% actualmente continúan tratamiento desde su inicio hace 2 años.

Con los resultados disponibles se podría concluir que la administración de Tolvaptán en pacientes con PQRAD puede considerarse segura. No está exenta de efectos secundarios, principalmente acuaréticos que son los que condicionan no poder alcanzar la dosis máxima recomendada y en algún caso el abandono del tratamiento. La hepatotoxicidad es un efecto potencialmente grave que requiere control, pero en nuestra experiencia todos los casos revirtieron a la normalidad. La función renal permanece estable tras el inicio del fármaco. Aun así, son necesarios más datos que confirmen la eficacia y seguridad del fármaco. Con este fin actualmente se está llevando a cabo un estudio, promovido por el grupo de enfermedades renales hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología, en el que se pretende recoger la experiencia española de pacientes PQRAD en tratamiento. Actualmente participan en el estudio más de 50 hospitales y sus resultados arrojarán datos interesantes sobre la experiencia real del tratamiento en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

Elisabet Ars, Carmen Bernis, Gloria Fraga, Víctor Martínez, Judith Martins, Alberto Ortiz, et al. *Poliquistosis renal autosómica dominante. Guías Clínicas Españolas*. Revista Nefrol. 2015.

Torres V.E., Chapman A.B., Devuyst O., Gansevoort R.T., Grantham J.J., Higashihara E., et al. *Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*. N Engl J Med. 20 de diciembre de 2012;367(25):2407-18.

Torres V.E., Chapman A.B., Devuyst O., Gansevoort R.T., Perrone R.D., Dandurand A., Ouyang J., Czerwiec F.S., Blais J.D.; TEMPO 4:4 Trial Investigators. *Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial*. NDTV2017 Jul 1;32(7):1262.

Edwards M.E.1, Chebib F.T.1, Irazabal M.V.1, Ofstie T.G.1, Bungum L.A.1, Metzger A.J.1, Senum S.R.1, Hogan M.C.1, El-Zoghby Z.M.1, Kline T.L.1, Harris P.C.1, Czerwiec F.S.2, Torres V.E.3. *Long-Term Administration of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. Clin J Am Soc Nephrol. 2018 Aug 7;13(8):1153-1161.

Libro Blanco de la poliquistosis renal autosómica dominante en España. Alianza frente a la PQRAD.

Preguntas sobre el tratamiento renal de la poliquistosis renal autosómica dominante. Publicaciones Permanyer. 2018.ISBN:978-84-9926-832-3.

J. Martins, E. Rubio, V. Pérez, H. Bouarich, B. Quiroga, E. Gutiérrez, D. Arroyo, E. Corchete, A. Tato, R. Echarri, U. Verdalles, B. Espejo, R. Amman, J.M. Bautista, A. Ortiz. *Clinical Real experience of patients with autosomal dominant polycystic Kidney disease treated with Tolvaptan*. Budapest. EDTA 2019.

Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante

DRA. ROSA MIQUEL

Médico adjunto/a de Nefrología
del Hospital Universitario de
Canarias

Las nefropatías tubulointersticiales, como su nombre indica, son las que afectan sobre todo a las partes del riñón denominadas túbulo e intersticio. Cuanto más extensa es la afectación más rápidamente empeora la función de los riñones.

Las causas pueden ser múltiples (infecciones, fármacos, etc.) pero hay un subgrupo que son de causa genética-familiares.

Hasta hace poco, el término "Complejo Nefronoptisis-Enfermedad Quística Medular" incluía a enfermedades con varios tipos de herencia.

En los últimos años se han descubierto nuevos genes y concretamente las "enfermedades quísticas medulares" han pasado a denominarse Nefropatías Tubulointersticiales Autosómica Dominantes (NTIAD), a las que nos referiremos en este artículo.

Se han identificado ya más de 4 genes responsables de estas enfermedades.

La nueva terminología es más simple porque indica el tipo de herencia (si una persona la padece tiene el 50% de probabilidades de transmitirla a su descendencia) y las características básicas (afecta fundamentalmente al túbulo y al intersticio renal), lo que las diferencia de otras enfermedades renales.

Las manifestaciones de la enfermedad pueden ser diferentes según la familia, dependiendo de cada individuo y según el gen mutado pero de una forma u otra acaba manifestándose a lo largo de la vida (elevada penetrancia).

La enfermedad no produce muchos síntomas y estos son poco específicos. En la mayoría de los casos se acompaña de

hipertensión pero no suele ser grave. En ocasiones se altera la capacidad para concentrar la orina (orina muy diluida) y es frecuente la poliuria.

En los análisis de orina no suele haber proteínas ni sangre microscópica y si están presentes no es en cuantía importante.

Suelen causar pérdida progresiva y lenta de la función renal y es muy variable la edad en la que necesitan sustitución de la función renal (con diálisis y/o trasplante).

Los riñones se van atrofiando a medida que avanza la enfermedad (visualizados por una ecografía renal) y a veces hay quistes pequeños (pero no es un criterio para el diagnóstico).

Según el gen afectado, puede darse con más frecuencia elevación del ácido úrico en sangre, anemia u otras manifestaciones.

En 2018 se publicó un estudio realizado en población española donde se ha visto que la mutación en el gen *MUC1* es la más frecuente, seguido de los que tienen la mutación en *UMOD*. Los primeros, al menos en esta población, evolucionan un poco más rápido hacia la insuficiencia renal. Los que tienen mutaciones en el gen *UMOD* con frecuencia tienen hiperuricemia y crisis de gota.

De los genes implicados el *REN* es uno de los más graves, pero sólo se conocen pocas familias con miembros afectados que se caracterizan por anemia intensa y tensión baja en niños. En estos casos se recomienda tratar con eritropoyetina y fludrocortisona.

Hay una mutación menos frecuente en el gen *HNF1B* que suele afectar a otros órganos desde la infancia y sólo en pocos casos al riñón.

La biopsia renal no se realiza a menudo. Muestra el intersticio renal dañado pero no suele aportar mucha más información salvo ayudar a descartar otras enfermedades en casos dudosos.

Se debe sospechar la enfermedad cuando hay varios familiares con insuficiencia renal de características similares a las descritas. En casos sin historia familiar, si las características clínicas son similares o disponemos de una biopsia compatible o cuando hay síntomas extrarenales que nos hagan pensar en mutación en *HNF1b* o antecedentes de hiperuricemia o gota en edades tempranas.

Podemos hacer el diagnóstico cuando hay historia familiar con el patrón de herencia descrito, una enfermedad renal crónica con las características previas y una biopsia renal compatible en al menos un miembro de la familia afecto (aunque sólo con la

biopsia no podemos hacer el diagnóstico de certeza); para ello debemos demostrar la mutación en uno de los 4 genes en el paciente o al menos, en un miembro de la familia.

Antes de conocer los genes implicados se diagnosticaba el mismo tipo de nefropatía en varios miembros de la misma familia pero no éramos capaces de identificar la causa.

En la actualidad disponemos del estudio genético que es la única forma de llegar al diagnóstico definitivo aunque sólo se recomienda en algunas situaciones: en los potenciales donantes renales de familias afectas, en casos de diagnóstico genético preimplantacional, cuando se quiera confirmar el diagnóstico en adultos con sospecha de NTIAD, adultos que pertenezcan a familias afectas y que estén en riesgo y en niños

Las manifestaciones de la enfermedad pueden ser diferentes según la familia

con sospecha de mutación del gen REN (no en los otros casos ya que no hay tratamiento específico).

Según la forma de presentación clínica realizaremos el estudio genético buscando inicialmente un tipo de mutación concreta, teniendo en cuenta que la mutación en *MUC1* es la más difícil de analizar.

Es importante conocer que aún faltan genes por identificar y que la fiabilidad de los resultados genéticos no son del 100% aunque los avances que se han hecho hasta ahora son muy importantes.

Si no hay antecedentes familiares de esta enfermedad primero hay que buscar otras causas (fármacos, infecciones,...) pero puede ocurrir que aparezcan nuevas mutaciones o que los diagnósticos antiguos en otros familiares sean incorrectos.

No hay, por el momento, un tratamiento específico de esta enfermedad

No hay, por el momento, un tratamiento específico de esta enfermedad. Siempre hay que controlar los factores de riesgos conocidos (hipertensión, diabetes, tabaco, obesidad...) que puedan influir en el daño renal y realizar análisis anual de la función renal. En todos los pacientes hay que evitar el uso de fármacos nefrotóxicos y sobre todo los del grupo AINES.

Los que tienen el ácido úrico elevado deben tratarse con fármacos específicos.

Los niños en riesgo de mutación en *HNF1B* o REN deben ser controlados por un nefrólogo pediátrico. En la mutación por el gen *REN*, pueden ser tratados con eritropoyetina más precozmente y/o fludrocortisona.

Cuando los riñones dejan de funcionar la mejor opción es el trasplante renal, ya que esta enfermedad no se reproduce en el injerto renal.

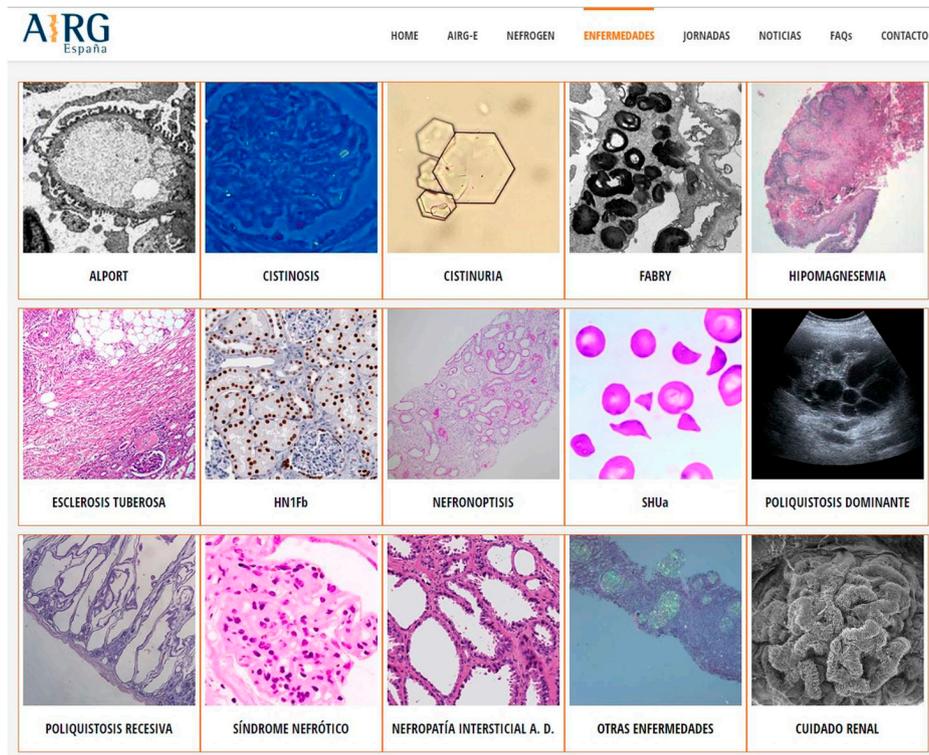


¡ESTAMOS RENOVANDO LA WEB!

<https://www.airg-e.org>

Con más información de las diferentes Enfermedades Renales Genéticas (de transmisión hereditaria), noticias y actividades de la Asociación. También puedes consultar y descargar en formato PDF nuestra revista NEFROGEN y escuchar algunos audios de las diferentes jornadas.

Próximamente estaremos también presentes en YouTube.



Esclerosis Tuberosa



DRA. LAIA SANS

Nefróloga adjunta del servicio de Nefrología del Hospital del Mar con especial dedicación a las enfermedades renales de origen genético.

INTRODUCCIÓN

El Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET) es un síndrome neurocutáneo con afectación multisistémica de causa genética. Se caracteriza por la aparición de tumores benignos en distintos órganos, principalmente en el cerebro, piel, corazón, riñones y pulmón. La enfermedad afecta a 1/ 6.000 – 10.000 recién nacidos vivos (1).

La enfermedad es debida a mutaciones en los genes *TSC1* (9q34) o *TSC2* (16p13) que codifican para las proteínas hamartina y tuberina respectivamente. La herencia es autosómica dominante (cada hijo de un paciente afecto tiene un riesgo del 50% de heredar la mutación) pero con una expresividad variable. El gen *TSC1* causa la enfermedad en un porcentaje menor de casos dando lugar a una afectación menos grave. Dos tercios de las mutaciones son esporádicas y 1/3 heredadas. El resultado de una mutación en *TSC1* o *TSC2* trae como consecuencia una sobreactivación del complejo mTOR, lo que conduce a la aparición de lesiones (hamartomas) en diferentes órganos del cuerpo.

DIAGNÓSTICO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico se realiza mediante estudio genético o en base a criterios clínicos según las recomendaciones del Consenso internacional de CET realizado en 2012.

Respecto al estudio genético, la identificación de una mutación patogénica en el gen *TSC1* o en el *TSC2* es suficien-

te para establecer un diagnóstico de CET. Es importante tener en cuenta que en un 10-25% de pacientes con CET no se puede identificar la mutación, por lo que la no identificación de una mutación no excluye el diagnóstico de CET.

En cuanto a los criterios clínicos, el diagnóstico de CET será:

- **Definitivo:** 2 criterios mayores* o 1 criterio mayor con ≥ 2 criterios menores
- **Posible:** 1 criterio mayor o ≥ 2 criterios menores



Figura 1. Imagen de TAC abdominal con angiomiolipoma de 4,43 cm en el riñón derecho.

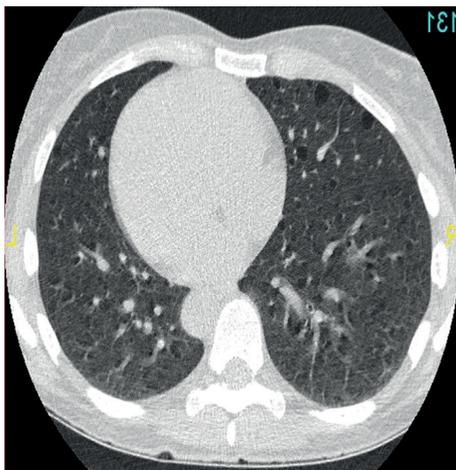


Figura 2. Imagen de TAC torácico con afectación característica de linfangioleiomiomatosis en una paciente con CETw

En la tabla 1 se recogen los criterios clínicos mayores y menores de la enfermedad

**TABLA 1. CRITERIOS CLÍNICOS
CONSENSO INTERNACIONAL CET**

CRITERIOS MAYORES:

1. Máculas hipopigmentadas (≥ 3 de al menos 5 mm de diámetro).
2. Angiofibromas (≥ 3) o placas fibrosas cefálicas.
3. Fibromas ungueales (≥ 2).
4. Placas de shagreen.
5. Hamartomas retinianos múltiples.
6. Displasias corticales (incluye túberes y líneas de sustancia blanca de migración radial).
7. Nódulos subependimarios.
8. Astrocitoma subependimario de células gigantes.
9. Rabdomioma cardíaco.
10. Linfangioleiomiomatosis.
11. Angiomiolipomas ≥ 2 .

CRITERIOS MENORES:

1. Lesiones en piel en confeti.
2. Piqueteado en el esmalte dentario ≥ 3 .
3. Fibromas intraorales ≥ 2 .
4. Manchas acroómicas retinianas.
5. Quistes renales múltiples.

*Nota: La presencia de linfangioleiomiomatosis y angiomiolipomas conjuntamente se considera un solo criterio mayor.

En estos criterios clínicos diagnósticos quedan recogidas las principales manifestaciones de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad difieren en función de la edad del paciente. La sospecha clínica de la enfermedad en la etapa prenatal viene fundamentalmente ligada a la afectación cardíaca en forma de rabdomioma o a la presencia de lesiones en el parénquima cerebral sugestivas de CET. En el periodo postnatal la sospecha diagnóstica suele ir ligada al debut de una epilepsia (espasmos epilépticos en menores de 1 año o crisis focales) y a la afectación dermatológica. En cambio en adultos, la principal sintomatología que puede hacer sospechar el diagnóstico es el hallazgo casual en una prueba de imagen de angiomiolipomas sobre todo renales (pero también extrarenales) o bien por un sangrado de los mismos, el hallazgo de un patrón intersticial en la radiografía de tórax (o TAC con quistes pulmonares) asociado o no a disnea en el contexto de una lingangioliomiomatosis, las lesiones dermatológicas o también el debut de una epilepsia.

SEGUIMIENTO ESTRUCTURADO

Ante las manifestaciones multisistémicas de la enfermedad, es especialmente importante asegurar un seguimiento protocolizado y estructurado de estos pacientes, con una búsqueda activa de nuevas manifestaciones de la enfermedad y una adecuada monitorización de las manifestaciones ya existentes. Para ello, en muchos centros se ha identificado la necesidad de crear unidades multidisciplinarias en las que participan los distintos

especialistas implicados en el cuidado de estos pacientes (cardiólogos, dermatólogos, genetistas, nefrólogos, neumólogos, neurólogos, neurocirujanos, oftalmólogos, psiquiatras, radiólogos, urólogos). El adecuado funcionamiento de estas unidades facilitará el seguimiento y la coordinación de las exploraciones complementarias a realizar, y permitirá unificar decisiones en cuanto a los tratamientos a instaurar. Además, para los pacientes será de gran ayuda el poder identificar en la estructura de estas unidades a un médico coordinador que podrá asumir el papel de médico referente.

En el momento del diagnóstico los pacientes deberán ser evaluados por cada uno de los especialistas responsables, lo que permitirá una valoración global de la afectación sistémica de la enfermedad. La periodicidad de los controles posteriores específicos, dependerá de la edad del paciente y de la afectación basal en el momento del diagnóstico.

TRATAMIENTO

En los últimos años se han producido grandes avances terapéuticos gracias a un mayor conocimiento en los mecanismos implicados en la fisiopatología del CET. Esto ha provocado un cambio en el paradigma del tratamiento de estos pacientes. Históricamente, a estos pacientes se les ofrecía fundamentalmente tratamiento sintomático y de las complicaciones ligadas a la enfermedad. Pero la implicación de la vía de señalización mTOR en la patogenia de la enfermedad, y la disponibilidad de fármacos inhibidores de esta vía de señalización, ha permitido poder ofrecer

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad difieren en función de la edad del paciente

un tratamiento farmacológico previo a la aparición de síntomas ligados a las manifestaciones de la enfermedad. La realización de varios ensayos clínicos ha demostrado un efecto beneficioso con inhibidores de mTOR (everoliums) en pacientes con astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA) asintomáticos, en angiomiolipomas renales de gran tamaño con riesgo de sangrado, en epilepsia refractaria y en el contexto de una linfangioleiomiomatosis. El tratamiento sistémico con inhibidores de mTOR ha demostrado también mejoría en las manifestaciones cutáneas. Así, al arsenal terapéutico del que disponíamos hasta ahora (tratamiento farmacológico para la epilepsia, tratamiento quirúrgico para los SEGA sintomáticos en forma de hidrocefalia obstructiva, la embolización endovascular –más raramente cirugía– en los angiomiolipomas sangrantes...) se añade la disponibilidad del tratamiento con everolimus que juega un papel importante en la regresión de las manifestaciones multisistémicas del CET.

CONCLUSIONES

El CET es una enfermedad multisistémica de causa genética y de herencia autosómica dominante. Afecta a distintos órganos como son el sistema nervioso central, la piel, los riñones, los pulmones, el corazón y los ojos principalmente. En los últimos años se han producido grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad, lo que ha permitido la introducción en el mercado de un nuevo tratamiento con beneficios clínicos claros en cuanto al control de los síntomas que puedan aparecer en relación a complicaciones ligadas a las distintas manifestaciones de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Northrup H., Koenig M.K., Pearson D.A., Au K.S. *Tuberous Sclerosis Complex*; 1993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301399>. Accessed January 12, 2019.
2. Northrup H., Krueger D.A., International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):243-254. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
3. Krueger D.A., Northrup H., International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):255-265. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002.
4. Macaya A., Torra R. *Recommendations for the multidisciplinary management of tuberous sclerosis complex.* *Med Clin (Barc).* 2016;147(5). doi:10.1016/j.medcli.2016.04.004.
5. Franz D.N., Belousova E., Sparagana S., Bebin E.M., Frost M., Kuperman R. et al. *Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial.* *Lancet* 2013; 381 (9861): 125-32.
6. Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E., Zonnenberg B.A., Frost M., Belousova E. et al. *Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *Lancet* 2013; 381 (9869): 817-24.
7. French J.A., Lawson J.A., Yapici Z., Ikeda H., Polster T., Nabbout R. et al. *Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study.* *Lancet* 2016; 388 (10056): 2153-2163.

Síndrome de Bartter



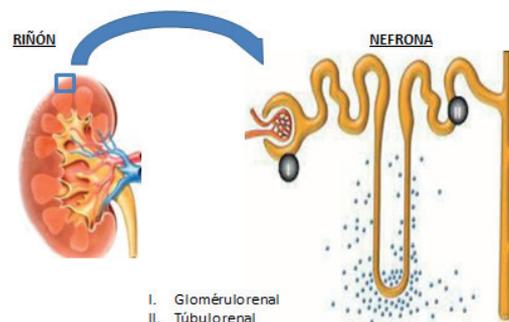
DRA. LEYRE MARADIAGA

Nefrología pediátrica.
Hospital Universitario Cruces
(Barakaldo)

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Bartter es una enfermedad renal hereditaria que afecta a los túbulos renales. Estos son unas estructuras tubulares que se encargan de realizar el intercambio fino de agua y electrolitos (sodio, cloro y potasio, entre otros) de manera que se mantenga el equilibrio corporal de estas sustancias (ver figura 1).

Figura 1:



Representación de la nefrona como unidad funcional del órgano del riñón. La nefrona a su vez está formada por el glomérulo y el túbulo renal. Este último es el que se ve encuentra afecto en tubulopatías como el síndrome de Bartter.

El síndrome de Bartter se debe a una alteración en genes que codifican algunos transportadores de sodio, cloro o potasio a nivel de los túbulos renales. Según el gen que esté alterado, y la localización del transportador a nivel del túbulo renal, se clasifican en varios subgrupos, del 1 al 5 (ver figura 2). El sub-

tipo más frecuente es el síndrome de Bartter tipo 3, también llamado síndrome de Bartter clásico, en el que está alterado el transportador del cloro que funciona introduciendo cloro desde la luz de los túbulos hacia la sangre: el CLC-Kb.

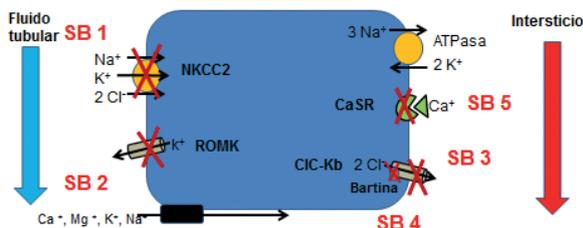


Figura 2: Representación de una célula tubular con los transportadores de iones que están afectados en cada subtipo de síndrome de Bartter (SB).

Globalmente, en todos los subtipos de síndrome de Bartter, la secuencia de sucesos que da lugar a las manifestaciones clínicas características son similares: se produce una pérdida de sal (cloruro sódico) masiva a nivel de los túbulos renales, y esto da lugar a un aumento de la hormona aldosterona, que intenta reabsorber esta sal perdida. La acción de la aldosterona en el túbulo es reabsorber sal a cambio de excretar potasio en la orina. Por lo tanto, se produce una pérdida aumentada de potasio en la orina, que da lugar al característico descenso del potasio en la sangre. Secundariamente, se produce un aumento de la cantidad de orina o poliuria, que contribuye a las manifestaciones clínicas características del síndrome.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como ya se ha expresado, el síndrome de Bartter se caracteriza por un sodio, cloro y potasio disminuidos en sangre a causa de la pérdida urinaria, con un aumento de la cantidad de orina excretada. La tensión arterial es típicamente normal en estos pacientes.

La mayoría de las veces, sobre todo en el síndrome de Bartter clásico, el diagnóstico se realiza en la época de lactante, al constatar un fallo de crecimiento o alteraciones de los iones descritas, generalmente en el contexto de una infección banal. El fallo de crecimiento se debe fundamentalmente al sodio bajo en sangre de forma persistente así como al aumento de volumen urinario o poliuria. Además, esta poliuria puede producir episodios de deshidratación severos en circunstancias en las que el niño tiene pérdidas de líquido mayores por otros motivos (fiebre, diarrea, vómitos).

En algunos casos, no se detecta un fallo de crecimiento y el diagnóstico se realiza más tardíamente al observar las alteraciones de iones descritas, particularmente el potasio bajo, de forma casual en analíticas por otros motivos. En ocasiones, los únicos síntomas asociados son calambres musculares por el potasio bajo.

En el síndrome de Bartter neonatal (subtipos I, II y IV), las manifestaciones clínicas suelen aparecer ya desde la etapa prenatal. El aumento del volumen urinario y la pérdida urinaria de sodio aumentada en estos pacientes es ya patente desde el embarazo, dando lugar a un polihidramnios o exceso de líquido amniótico, sobre todo desde el segundo trimestre de gestación. El líquido amniótico a partir de este periodo se compone prácticamente en su totalidad de orina fetal y este es el motivo de que esté aumentado. Debido a ello, el parto se produce con frecuencia de forma prematura.

Como consecuencia de la pérdida de sal en los túbulos renales, se produce un aumento de la ex-

La mayoría de las veces, el diagnóstico se realiza en la época de lactante

creción de calcio en la orina, y esto da lugar en muchos casos al desarrollo de piedras en el riñón o a una nefrocalcinosis (depósito diseminado de calcio en el riñón).

Por último, debido a la pérdida elevada de sal y líquido por la orina, estos pacientes tienden a ser hipotensos, y no suelen tener problemas de hipertensión en la edad adulta.

TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome de Bartter es puramente sintomático y debe mantenerse toda la vida, pues a pesar de que los episodios de descompensación son más raros en el adulto, la pérdida salina y sus mencionadas consecuencias se mantienen a lo largo de toda la vida.

1. Corrección de la pérdida de iones con suplementación de sal y potasio. Se debe suplementar con sal la dieta, a menudo en los niños pequeños de forma reglada con una cantidad determinada que se administra por boca o con las comidas, varias veces al día. En los niños mayores y adultos, la suplementación de sal se realiza de forma libre con las comidas. Estos pacientes a menudo presentan una clara apetencia por alimentos salados como respuesta fisiológica a la necesidad de aumentar la cantidad de sal en su cuerpo para cubrir las pérdidas.

La suplementación de potasio se realiza en forma de jarabe en los más pequeños y comprimidos en los mayores. Aunque la tolerancia es mejor en los niños, en los adultos puede producir molestias gastrointestinales y diarrea, sobre todo con dosis mayores. El potasio en sangre, sobre todo en el síndrome de Bartter clásico, no se consigue corregir en la mayoría de los casos por encima de 3-3.5 mEq/L (valores normales por encima de 3.5 mEq/L) debido al efecto de la aldosterona comentado previamente. Sin embar-

go, estas cifras en condiciones normales son suficientes para no tener síntomas en la mayoría de los casos.

Únicamente durante los episodios de descompensación aguda habitualmente secundarios a una infección intercurrente, con deshidratación y alteraciones graves de los iones, se debe administrar suero e iones por vía intravenosa hasta su corrección parcial y que sea posible administrarlos por boca.

2. Corrección de la pérdida de líquido: Los pacientes con Síndrome de Bartter pierden mucho líquido por orina por lo que debe asegurarse una ingesta de agua y líquido en general que cubra estas pérdidas. Esto se ajusta de forma natural en los niños mayores y en los adultos, pero en los lactantes, que aún no son autónomos en el acceso al agua cuando tienen sed, puede suponer un problema y siempre debe asegurarse que tienen un aporte suficiente de líquido. Además, en circunstancias agravantes como puede ser una gastroenteritis o una infección que produzca vómitos, las pérdidas aumentadas de líquido pueden no ser compensadas y se produce una deshidratación aguda.

3. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): Clásicamente se han utilizado la indometacina y el ibuprofeno. El efecto de estos fármacos es disminuir la poliuria al inhibir las prostaglandinas, hormonas responsables en parte de esta manifestación en los pacientes con síndrome de Bartter. Aunque en general son bien tolerados, son conocidos los efectos secundarios a nivel gastrointestinal de los antiinflamatorios, lo cual obliga a muchos pacientes a tomar un protector gástrico asociado, como el omeprazol.

4. Otros: Como coadyuvante al tratamiento descrito se utilizan en ocasiones diuréticos llamados "ahorradores de potasio", particularmente

la espironolactona. Esta es un inhibidor de la acción de la aldosterona, con lo que ayuda a aumentar las cifras de potasio en sangre.

Además, algunos pacientes, sobre todo adultos, requieren la suplementación con magnesio al tener una pérdida aumentada por orina.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO A LARGO PLAZO

El pronóstico en general del síndrome de Bartter es bueno. Durante la infancia se tienden a producir más descompensaciones agudas con deshidratación y alteraciones de iones que obligan con frecuencia a ingresar, sobre todo en el contexto de cuadros infecciosos intercurrentes. En estos episodios se puede producir una insuficiencia renal aguda que se recupera al reestablecer los iones y la hidratación, pero que puede empeorar el pronóstico de la función renal a largo plazo.

A nivel del crecimiento, aunque los pacientes con síndrome de Bartter presentan habitualmente un déficit de crecimiento al diagnóstico,

tras iniciar el tratamiento la mayoría realiza un *catch-up* en los primeros meses, es decir, recupera su carril esperado en los percentiles de talla y alcanza una estatura final adecuada.

A nivel de la función renal, estudios más recientes han descrito que un porcentaje no desdeñable de los pacientes con síndrome de Bartter desarrollan a largo plazo un deterioro de la función renal. Esto está particularmente descrito en los pacientes con síndrome de Bartter tipo 3, en los que hasta un 25% pueden presentar una enfermedad renal crónica de diverso grado. Los factores de riesgo de esto son fundamentalmente la hipopotasemia crónica severa mantenida, la nefrocalcinosis, los episodios de descompensación con insuficiencia renal aguda y el uso prolongado de antiinflamatorios no esteroideos.

El pronóstico en general del síndrome de Bartter es bueno

Síndrome de Alport: patogenia y aspectos a considerar en el trasplante renal



**DR. VÍCTOR MARTÍNEZ
JIMÉNEZ**

Servicio de Nefrología. Hospital
Clínico Universitario Virgen de
la Arrixaca (Murcia)



DRA. ROSER TORRA

Enfermedades Renales
Hereditarias.
Fundació Puigvert. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Alport (SA) es una enfermedad hereditaria, siendo la causa del 1-2% de los pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo y afecta a 1 de cada 50.000 nacidos vivos, aunque probablemente esté infradiagnosticado por la dificultad del diagnóstico ante casos aislados o sin sordera.

El SA presenta una clínica sistémica que afecta a las membranas basales de diferentes tejidos debido a la alteración del colágeno tipo IV. Según el patrón de herencia diferenciamos dos tipos: SA ligado a X, en el 85% de los casos, y SA autosómico recesivo, en el 15% de los casos. Para comprender el patrón de herencia y la evolución clínica de la enfermedad es esencial estudiar la estructura del colágeno tipo IV.

ESTRUCTURA DEL COLÁGENO TIPO IV Y PATOGENIA DEL SÍNDROME DE ALPORT

La membrana basal es el soporte de las células epiteliales de todo el organismo, actúa de forma similar a los cimientos de un edificio. La estructura de esta membrana basal está formada principalmente por una compleja proteína: el colágeno tipo IV. Analizar su estructura es fundamental para comprender la patogenia del SA. El colágeno tipo IV está formado por 3 cadenas alfa, que conforman una triple hélice como si fuera una cuerda trenzada y resistente para su función de soporte (Figura 1).

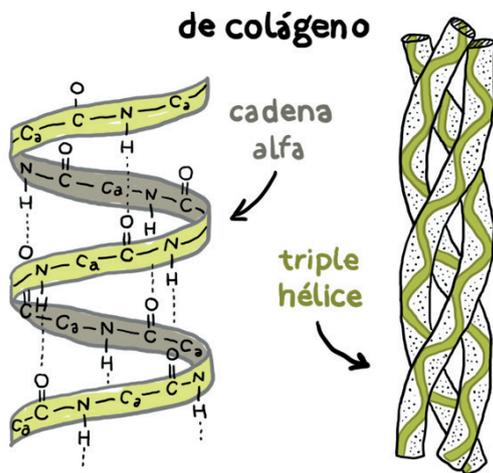


Figura 1

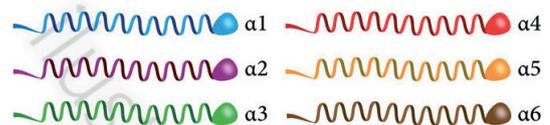
Se han identificado hasta 6 tipos de cadenas ($\alpha 1$ - $\alpha 6$), codificadas respectivamente por 6 genes: *COL4A1-A6*. Estos genes se disponen en 3 cromosomas: *COL4A1* y *COL4A2* (cromosoma 13), *COL4A3* y *COL4A4* (cromosoma 2), *COL4A5* y *COL4A6* (cromosoma X). Cada uno de estos genes codifica su respectiva cadena α , que se dividen en dos regiones: dominio colágeno y no colágeno.

En el extremo 3' del gen, los últimos 5 exones codifican el dominio no colágeno que corresponde con el extremo carboxi-terminal de la proteína; formado por 12 residuos de cisteína que establecen puentes disulfuro para unir las tres cadenas α y formar la triple hélice. El resto del gen codifica para el dominio colágeno (1430 residuos) que sigue el patrón: X-Y-Glicina, siendo X e Y dos aminoácidos variables. Las mutaciones más frecuentes que se producen son de tipo *missense*, donde se sustituye la glicina (el aminoácido más pequeño de todos) por otro aminoácido, que al ser mayor no encaja en los pliegues tridimensionales de la triple hélice y desestructura el colágeno tipo IV.

Las cadenas $\alpha 1$, $\alpha 1$ y $\alpha 2$ se expresan en la mayoría de membranas basales del organismo. Pero la triple hélice: $\alpha 3$, $\alpha 4$ a $\alpha 5$ es altamente específica de: riñón (membrana basal glomerular, cápsula de Bowman, así como en túbulo colector y túbulo distal), oído (cóclea) y ojo (cápsula de Lens y membrana de Descemet). Si existe mutación de una de ellas, podría haber sobreexpresión de las $\alpha 1$ y $\alpha 2$ (recuerda a la distribución fetal), que son más susceptibles del ataque de enzimas proteolíticas como colagenasas y catepsinas. Además la epidermis está formada por colágeno tipo IV con la distribución $\alpha 5$, $\alpha 6$ y $\alpha 6$, por lo que en los varones con SA ligado a X la cadena $\alpha 5$ estará ausente en la piel (Figura 2).

Colágeno Tipo IV

Unidades de Tropocolágeno



Protómeros

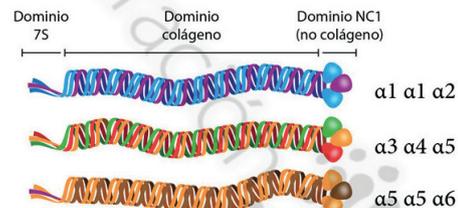


Figura 2

PATRONES DE HERENCIA

El Síndrome de Alport ligado a X se debe a la mutación en el gen *COL4A5*. Debido al patrón de herencia ligado a X, los hombres son enfermos y las mujeres portadoras. Un hombre enfermo nunca transmitirá la enfermedad a sus hijos, pero todas sus hijas serán portadoras. Una mujer portadora transmitirá la enfermedad al 50% de su descen-

dencia. En las mujeres la clínica no es tan severa, aunque el espectro clínico es amplio, debido al fenómeno de inactivación del cromosoma X o lionización que sucede durante el desarrollo en cada célula al azar. Mientras que el síndrome de Alport autosómico recesivo afecta por igual a hombres y mujeres, con clínica similar a SA ligado a X. Los padres son portadores y tienen un 25% de probabilidad de tener un hijo enfermo.

La prevalencia de microhematuria es elevada en la población general. Antiguamente se llamaba a esta entidad nefropatía por membrana basal delgada o hematuria familiar benigna pero ambos términos han quedado en desuso. Actualmente se discute cuál es el término mejor para nombrarlas: Sd de Alport autosómico dominante vs Nefropatía del colágeno IV. Al realizar una biopsia renal a estos pacientes presentan una membrana basal glomerular delgada, con características similares al síndrome de Alport. Se ha observado que, al menos, el 40% de estas familias presentan mutación en el gen *COL4A3* o *COL4A4*. La mayoría de pacientes solo presentan microhematuria mientras que algunos pueden llegar a necesitar diálisis o trasplante en edades avanzadas comparado con las otras formas de SA. Así mismo es muy infrecuente que presenten manifestaciones extrarrenales.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

A nivel renal: presentan hematuria, proteinuria e insuficiencia renal progresiva. La hematuria es el signo guía del SA, estando presente en todos los varones y en el 95% de las mujeres portadoras. Si un varón no presenta microhe-

maturia durante los primeros diez años de vida es probable que no padezca un SA ligado a X. La proteinuria aparece en la mayoría de los afectados, siendo raro que alcance el rango nefrótico. La hipertensión arterial es moderada y de aparición tardía.

La progresión de la insuficiencia renal es constante y la mayoría de los hombres con SA ligado a X precisarán tratamiento renal sustitutivo sobre los 25-30 años. Aunque la clínica es más leve en las mujeres portadoras, hasta un 33% a los 60 años, precisarán diálisis. Son signos de mal pronóstico: hematuria macroscópica en la in-

fancia, proteinuria nefrótica, engrosamiento difuso de la MBG, sordera, lenticono anterior o el tipo de mutación que condicione una proteína muy alterada.

Las manifestaciones extrarrenales son: hipoacusia, alteraciones oculares y leiomiomatosis en esófago, bronquios y genitales femeninos. La hipoacusia es bilateral para tonos agudos (entre 2.000 y 8.000 Hz) y se debe realizar una audiometría ante toda nefropatía hereditaria no filiada para descartar el SA. Las alteraciones oculares son: lenticono anterior (único hallazgo patognomónico de la enfermedad), manchas amarillas en la retina, flecos retinianos, erosiones en la córnea, vesículas endoteliales corneales y cataratas precoces.

El diagnóstico de sospecha del Síndrome de Alport se realiza en individuos con clínica compatible: microhematuria, proteinuria, insuficiencia renal, alteraciones oculares e hipoacusia, sobre todo cuando existen otros casos en la familia.

El síndrome de Alport autosómico recesivo afecta por igual a hombres y mujeres

Además suele ser necesario un diagnóstico de confirmación:

- *Biopsia renal*: los hallazgos al microscopio óptico son inespecíficos con aumento de la matriz mesangial y un patrón de glomerulonefritis segmentaria y focal. La inmunofluorescencia puede ser negativa, pero a veces existen depósitos de IgM y C3. El microscopio electrónico es más específico al observar la membrana basal glomerular alterada y como deshilachada, con zonas engrosadas y otras adelgazadas.

- *Inmunohistoquímica en la piel*: alternativa menos agresiva a la biopsia renal. Los anticuerpos monoclonales se fijan en las cadenas α del colágeno, indicando si hay ausencia de: α 3, α 4 y α 5. En las biopsias de piel de hombres con SA ligado a X, se confirma la ausencia de la cadena α 5 con esta técnica. Esta técnica ha quedado obsoleta.

- *Estudio genético*: detectar en una muestra de sangre la mutación específica en los genes *COL4A3*, *COL4A4* o *COL4A5* que definen la enfermedad. Se debe realizar en todos los pacientes con sospecha de Sd de Alport. Debe sustituir a la biopsia renal.

TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO EMPARENTADO

Muchas enfermedades renales hereditarias deterioran progresivamente la función renal hasta que se precisa iniciar diálisis. El paciente entra en lista de espera, hasta recibir un trasplante compatible de un donante fallecido. Afortunadamente, el trasplante de donante vivo acelera este proceso, sin precisar la entrada en diálisis. Pero teniendo en cuenta que el donante suele ser un familiar, podría ser portador de la enfermedad hereditaria. Se nos plantean una serie de dudas, que intentaremos resolver: ¿la enfer-

medad puede reaparecer después del trasplante? ¿A largo plazo, podría disminuir la función renal del donante?

Según las últimas revisiones publicadas, tras el cese de la función renal el trasplante renal de un donante vivo es la mejor opción (comparando con un donante fallecido y con iniciar diálisis). Se ha relacionado con una mejor supervivencia del paciente y del riñón trasplantado, sobre todo, si se realiza antes de iniciar diálisis, según la mayoría de artículos. No se ha observado un mayor índice de rechazos.

Un análisis genético de la familia es necesario, sobre todo, ante un posible donante. Aunque los datos clínicos también nos pueden ayudar, por ejemplo, si no existe microhematuria estamos ante un potencial donante.

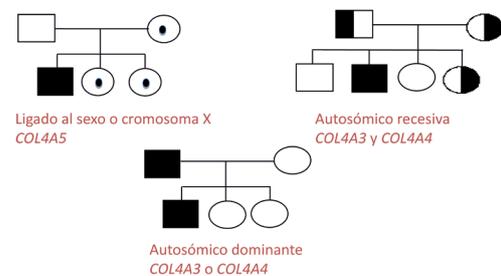
Tras recibir un riñón sano de un familiar que no tenga SA, la enfermedad no se reactiva en el receptor, ya que ese riñón tiene la membrana glomerular normal. El donante se queda con un solo riñón, ¿esto, puede condicionarle algún problema? Si comparamos con el resto de la población no aumenta el riesgo de hipertensión ni el de enfermedad renal crónica; pero en algunos casos se han detectado que a lo largo de los años puede sufrir más riesgo de hipertensión o de insuficiencia renal, aunque en bajo porcentaje. Por lo tanto, es importante estudiar bien al donante y descartar que padezca otras patologías como: diabetes, insuficiencia renal, cardiopatía u otras enfermedades graves, que contraindicarían el trasplante.

Tras el cese de la función renal el trasplante renal de un donante vivo es la mejor opción

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SD DE ALPORT



PATRONES DE HERENCIA DEL SD DE ALPORT



Lógicamente no es candidato a trasplante renal el familiar con Síndrome de Alport con proteinuria o insuficiencia renal, como sucede en varones con SA ligado a X o en el SA autosómico recesivo, ¿pero podrían serlo portadores del SA con muy pocas manifestaciones clínicas? Como por ejemplo en el SA autosómico recesivo, donde ambos padres son portadores sanos y el hijo es enfermo, ¿los padres podrían donar su riñón a su hijo de forma segura?

Se realizó un estudio de 6 mujeres portadoras de SA, que estaban sanas pero presentaban microhematuria. Donaron su riñón a sus hijos con SA. A los 6 años, 4 de ellas desarrollaron enfermedad renal crónica. Por tanto, la donación en portadores sólo se aconseja en el caso de estar asintomáticos (función renal normal, no proteinuria y audición normal) o que presenten sólo microhematuria si tienen más de 45 años. Ya que, en caso contrario, podrían desarrollar enfermedad renal.

En resumen, en el SA ante un potencial donante emparentado se debe realizar un estudio genético y valoración clínica adecuada. Sólo serían candidatos a ser donantes:

- En mutación gen *COL4A5*: las mujeres asintomáticas o con microhematuria mayores de 45 años.

- En mutación gen *COL4A3* ó *COL4A4* los heterocigotos o portadores con función renal normal y que no presenten proteinuria.

CONCLUSIONES

El Síndrome de Alport es una enfermedad hereditaria infradiagnosticada, donde se alteran las membranas basales de riñón, oído y ojo. En la actualidad se engloba la microhematuria familiar benigna dentro de la misma patología, con una clínica más leve y bajo el término de Nefropatía del Colágeno tipo IV.

Para entender la patogenia de la enfermedad es muy importante comprender la estructura de triple hélice del colágeno tipo IV, que está mutado en el SA. La alteración de su estructura condiciona el patrón de herencia, la clínica. El tratamiento renal sustitutivo de elección, por su seguridad y buenos resultados, es el trasplante renal.

BIBLIOGRAFÍA

Tazón B., Ars E., Torra R. *El Síndrome de Alport. Nefrología*. 2003; Suppl 1: 29-39.

Savige J., Gregory M., Gross O., Kashtan C., Ding J., Flinter F. *Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy*. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 336-75.

Torra R., Tazón-Vega B., Ars E., Ballarín J. *Collagen type IV (alpha 3-alpha4) nephropathy: from isolated haematuria to renal failure*. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 2429-32.

Glubler M.C. *Inherited diseases of the glomerular basement membrane*. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008; 4:24.

Göbel J., Olbricht C.J., Offner G., et al. *Kidney transplantation in Alport's syndrome: long-term outcome and allograft anti-GBM nephritis*. *Clin Nephrol* 1997; 8:498A.

Browne G., Brown P.A., Tomson C.R., et al. *Retransplantation in Alport post-transplant anti-GBM disease*. *Kidney Int* 2004; 65:675.

Gross O., Weber M., Fries J.W., Müller G.A. *Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome*. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1626.

Hipofam reúne en Martorell a la Federación Europea de Enfermedades Renales Genéticas (FEDERG) para debatir sobre su futuro



Representantes de AIRG-E asistieron el día 15 de octubre al encuentro que tuvo lugar en Martorell (Barcelona), donde se congregaron diversos representantes europeos de asociaciones de enfermedades renales, convocado por Hipofam (Asociación para la Información y la Investiga-

ción de la Hipomagnesemia Familiar).

La finalidad de este encuentro fue exponer las necesidades de cada una de las entidades y encontrar objetivos compartidos para defender como Federación Europea de Enfermedades Renales Genéticas (FEDERG).

El presidente de la Asociación de la Síndrome Hemolítica Urémica Atípica de España (AS-HUA), Francisco José Monfort, declaró que a pesar de que las enfermedades sean distintas el objetivo es el mismo: transmitir a los políticos y médicos nuestras preocupaciones. Así lo creen también los diferentes di-



rigentes de entidades de países como Alemania, Francia, Países Bajos o España que se han reunido en Martorell.

Monfort hizo hincapié en el hecho de que las dificultades no solo las tenemos en cada país, sino que las tenemos también a escala europea. Expresó que hemos demostrado que los pacientes necesitamos unirnos y decir a los políticos hacia dónde debemos dirigirnos. Debatir sobre el futuro de los enfermos y poner en común impresiones

y necesidades comunes son algunas de las funciones de la reunión.

Una de las conclusiones a la que se llegó durante la asamblea es que es necesario hacer de FEDERG un espacio de representación de los pacientes en el ámbito europeo. Los médicos ya se encargan de las explicaciones médicas, pero una de las funciones que tendría que asumir la FEDERG es la de mostrar cómo es convivir con la enfermedad.

Hipofam fue la anfitriona de esta jornada y lo valoramos como una buena oportunidad para ganar importancia dentro de la FEDERG y poder poner en valor la Hipomagnesemia familiar, enfermedad que representan. Hipofam es una asociación única en el ámbito europeo porque no hay ninguna otra específica de esta enfermedad. La hipomagnesemia es una enfermedad renal genética rara que padecen unas 38 familias en España.

Taller PQRAD

La Alianza frente a la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD) está llevando a cabo el Programa Socio-Educativo para Pacientes con PQRAD. Este taller está orientado a personas con PQRAD en fases iniciales de la enfermedad, que no presenten afectación renal y, por consiguiente, que aún no hayan entrado en terapia renal sustitutiva (TRS).

El objetivo principal del taller es conseguir la implicación e interés en el mismo de dichos pacientes, con edades en torno a los 30-40 años, asintomáticos en muchos casos y, por tanto, con un bajo nivel de concienciación

sobre la enfermedad para que mediante una adecuada formación puedan conseguir una mejor convivencia con la PQRAD y la consiguiente mejora de su calidad de vida.

El Programa Socio-Educativo para Pacientes con PQRAD, que se celebró el pasado 28 de septiembre, estuvo basado en un solo bloque temático:

Hábitos de vida saludable: dieta y nutrición, ejercicio físico.

Participaron como ponentes:

- Marina Sisó, nutricionista de ALCER Barcelona.
- Eva Ortega, fisioterapeuta de ALCER Barcelona.

El taller tuvo lugar en un entorno ajeno al clínico-hospitalario y se impartió en paralelo al desarrollo de una actividad -una práctica de cocina- que favoreció la interacción entre todos los asistentes.

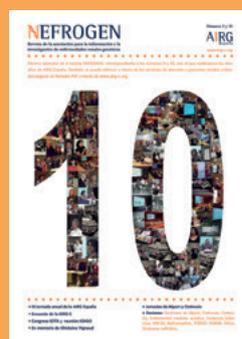
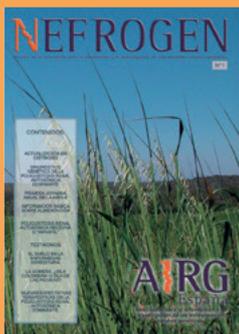
El taller cumplió el objetivo de intercambio de impresiones entre ponentes y participantes en un ambiente ameno y distendido.

Nuestra asociación, como miembro de la Alianza, colaboró en la organización del taller y estuvo presente con la presencia de Marta Roger, nuestra presidenta y Naval Espasa, tesorero.



REVISTA NEFROGEN

10 años compartiendo información



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

También nos puedes encontrar en:
Web: www.airg-e.org
E-mail: info@airg-e.org
Tel.: 690 302 872

¿Quieres colaborar?

Juntos podemos llegar más lejos

Pedimos tu colaboración para seguir creciendo.

- Necesitamos personas que colaboren representando a la Asociación en jornadas y reuniones nacionales e internacionales.
- Ayuda para la redacción y edición de información en medios escritos y audiovisuales.
- En un mundo tan comunicado se necesitan ojos y oídos que estén atentos a la información que aparece día a día. Sobre investigaciones, sobre recursos y sobre cómo otras organizaciones similares a la nuestra, en otros países, se enfrentan a nuestros mismos problemas.

CON TU AYUDA AVANZAREMOS MÁS RÁPIDO

AIRG-E. Rector Triadú, 31, bajos. 08014 Barcelona. Tel.: 690 302 872. 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.



*Cuando 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