

NEFROGEN 15

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

AIRG
España
www.airg-e.org

ASOCIACIÓN

Un momento casi mágico

HIPOMAGNESEMIA

Hipomagneemia familiar

Entrevista a Susana, madre de un niño con HFHNC

BIENESTAR EMOCIONAL Y SALUD

Vivir bien con una enfermedad o condición crónica

La alimentación, un aspecto clave en la enfermedad renal crónica

ENFERMEDADES RENALES GENÉTICAS

Nuevas herramientas terapéuticas

Raquitismo Hipofosfatémico (XLH)

Ensayos clínicos en enfermedades renales hereditarias activos en España

Impacto del COVID-19 en las familias de los pacientes pediátricos trasplantados

FEDERG – Federación Europea de Enfermedades Renales Genéticas





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. Negrín. 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.
- Dra. Leire Madariaga. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Bizkaia.

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.
DL: B 7305-2021 – ISSN: 2696-7308

ÍNDICE

EDITORIAL	1
-----------------	---

ASOCIACIÓN

Un momento casi mágico LAURA JOU	3
---	---

HIPOMAGNESEMIA

Hipomagnesemia familiar MÓNICA VALL PALOMAR	6
--	---

ENTREVISTA

Susana, madre de un niño con HFHNC	10
--	----

BIENESTAR EMOCIONAL

Vivir bien con una enfermedad o condición crónica KENDRA BJORAKER, PH.D, LP	14
--	----

La alimentación, un aspecto clave en la enfermedad renal crónica BÁRBARA ROMANO	17
--	----

ENFERMEDADES RENALES GENÉTICAS

Nuevas herramientas terapéuticas EMILIE CORNEC-LE GALL	24
---	----

Raquitismo Hipofosfatémico (XLH) JOSÉ-VICENTE TORREGROSA Y JUDIT CACHO	34
---	----

Ensayos clínicos en enfermedades renales hereditarias activos en España DRA. GEMA ARICETA Y DRA. ROSER TORRA	42
---	----

Impacto del COVID-19 en las familias de los pacientes pediátricos trasplantados MIREIA FORNER-PUNTONET Y EUDALD CASTELL-PANISELLO	44
--	----

FEDERG – Federación Europea de Enfermedades Renales Genéticas DANIEL RENAULD	46
---	----

¡Podemos!

Desde pequeño siempre me gustó hacer todo tipo de actividad deportiva. Para mí el deporte siempre fue y ha sido mi válvula de escape. Por eso, a mediados de los 90s, en mis 30 y tantos, cuando me diagnosticaron Poliquistosis Renal Autosómica Dominante pensé que una de las cosas que más me gustaba hacer habitualmente ya no podría seguir haciéndola. Me vino al recuerdo mi padre diagnosticado a principios de los 70s, también de PQRAD; le prohibieron que hiciera cualquier tipo de actividad física.

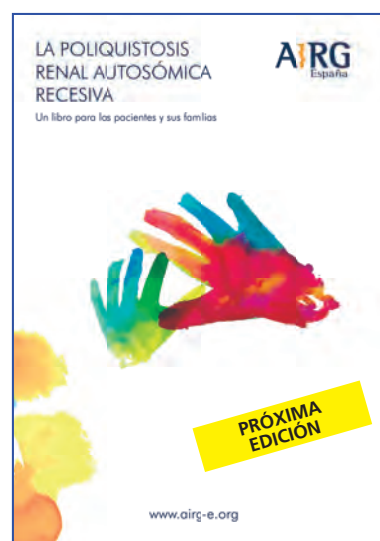
A partir del diagnóstico dejé de practicar cualquier tipo de deporte pensando que la actividad física era perjudicial para los riñones poliquísticos. Y así fue hasta que un par de años más tarde descubrí que entre las cosas recomendadas en poliquistosis para llevar una vida sana: no fumar, no alcohol, peso controlado, vigilar la sal, etc., había, además, y la más importante para mí, hacer ejercicio. Ese momento fue de suma importancia, en ese instante pasé de sentirme una persona enferma a sentirme una persona con una enfermedad y vi que podía volver a normalizar mi vida. Volví de nuevo a hacer deporte, empecé a hacer caminatas, por la ciudad y por la montaña, al principio cortas, pero poco a poco más largas. Cada vez me sentía mejor y más feliz. Tal fue la dedicación y el entusiasmo que, al cabo de unos años, con 50 años recién cumplidos, hice mi primera travesía Matagalls-Montserrat (84 km). Nunca olvidaré la emoción que sentí cuando me faltaban solo unos pocos kilómetros para conseguir el reto, después de caminar más de 20 horas ininterrumpidamente. Luego llegaron muchas más, hasta alguna Ultra Trail, pasando por múltiples maratones, tanto de asfalto como de montaña.

Después de 25 años de actividad deportiva, actualmente con 65 años, el pasado 7 de noviembre de 2021 participé y completé la Maratón de Barcelona.

Así que, a partir de mi experiencia, puedo decir que el deporte me ha ayudado muchísimo a llevar el día a día de la enfermedad, que hasta la fecha mis riñones poliquísticos no se han visto afectados por la actividad y que en estos momentos sigo pensando que no soy una persona enferma, sino que simplemente soy una persona que tiene una enfermedad.

A partir de mi experiencia os invito a todos que mientras podáis realicéis actividad física, eso sí, siempre adaptada a vuestra situación y condición.

Naval Espasa
Tesorero de AIRG-E



NUEVA COLECCIÓN DE LIBROS DEDICADOS A DISTINTAS ENFERMEDADES RENALES GENÉTICAS.

En ellos 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.

DISPONIBLES EN FORMATO PDF EN NUESTRA WEB:
www.airg-e.org

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)

UN MOMENTO CASI MÁGICO

Así es como define una paciente el momento que le diagnosticaron Enfermedad de Fabry



LAURA JOU

Me llamo Laura Jou. A los 50 años me diagnosticaron la enfermedad de Fabry. Cuando la Dra. Torra me describió los síntomas más comunes fue un momento casi mágico. Todos los dolores extraños en las manos que padecí sobre todo de niña tuvieron finalmente una causa. No solamente las manos, otros muchos padecimientos que he tenido a lo largo de la vida, que tanto mi familia como los médicos achacaban a mi carácter exagerado y cuentista, ahora tenían una explicación. Cuando tenía fiebre o hacía ejercicio físico las manos y los pies entraban en crisis dolorosa; es un dolor

muy particular: entre la rampa, la grima y el dolor. También tenía angioqueratomas; unos lunares rojos en todo el abdomen. La intolerancia al calor y las múltiples insolaciones también eran características de mi infancia y juventud. De alguna manera en aquel momento se hacía justicia a todas estas molestias que muy pronto atribuí a mi sensibilidad.

Luego vinieron los miedos. Si yo tenía una enfermedad hereditaria probablemente habría más casos en la familia. Y el peor miedo; que mi hijo lo hubiera heredado. Pero no fue así, resultó ser *novoa*. La enfermedad empieza y acaba en mí.

Todos los dolores extraños en las manos que padecí sobre todo de niña tuvieron finalmente una causa

Todo empezó a partir de unos análisis rutinarios en la mutua que salieron alterados en el aspecto renal. También tenía proteinuria, hematuria e infección de orina. El médico de la mutua delegó el caso a una nefróloga que básicamente insistía en bajar la presión arterial para frenar la proteinuria. Así pasé unos 8 meses, nada cambiaba y todo seguía en interrogante.

Llegué a la Fundació Puigvert con el ánimo de curar las infecciones de orina y poner sobre la

**Tener una
enfermedad
como esta no
representa
ningún
trauma ni
prejuicio**

mesa mis alteraciones renales. Fueron 12 meses de bucle sin salida. Cada vez me tocaba un urólogo diferente que insistía en ir por partes hasta que, ante la recurrencia de las ITU (Infecciones Tracto Urinario) imposibles de domar, pedí una visita con un nefrólogo.

Y llegó el día en el que finalmente me atendió un nefrólogo: "Soy la Dra. Torra, especialista en enfermedades hereditarias, te visitaré ca-

sualmente porque estoy sustituyendo a un compañero". Pensé: "Vaya, que pena... con lo simpática que es..." Aquel día la suerte estaba de mi parte.

Cuando vio los análisis comprobó que había una función renal mermada y otros asteriscos curiosos que podían revelar varias enfermedades. Mi padre

tenía insuficiencia renal pero no hematuria, no había más casos de enfermedad renal en mi familia. La Dra. Torra decidió hacerme unas

pruebas genéticas y una biopsia renal. El resultado fue enfermedad de Fabry y una IgA renal*. Nada que ver con lo que tenía mi padre. Tenía dos enfermedades renales diferentes que si no hubiera sido por la intuición de la Dra. Torra hubiera quedado en un corto diagnóstico y un Fabry avanzando sin remedio.

Empezamos el tratamiento con infusión quincenal de Fabrazyme y la Fabry se ha estabilizado. Mi IgA está controlada más o menos con poca medicación. Y tengo que ser justa con las ITUs: acabé ganándole el pulso con una autovacuna.

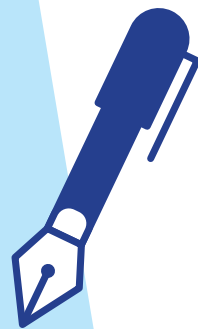
Me encuentro muy bien y estoy agradecidísima a la Dra. Torra por no poner el modo automático en su trato con los pacientes y tener este espíritu de investigadora que parece ser que la caracteriza. Ahora mismo, tener una enfermedad como esta no representa ningún trauma ni prejuicio. Ojalá a todos los enfermos de enfermedades raras, en alguna visita rutinaria, les pueda atender un doctor con tanto talento.

* Trastorno renal en el cual anticuerpos llamados IgA se acumulan en el tejido del riñón. La nefropatía por IgA también se conoce como *Enfermedad de Berger*.

NEFROGEN

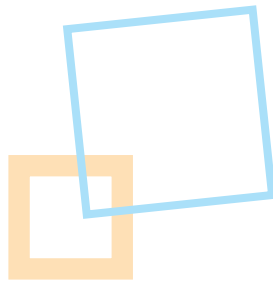
En estos últimos números hemos inciado una sección que llamamos **ASOCIACIÓN**, justo al inicio de la revista.

Animaros a escribirnos y enviarnos vuestras experiencias.
Compartir experiencias y el soporte de personas que han pasado por la misma o similar situación ayuda a hacer más llevadera la enfermedad.



¡Ánimo!

Compartir experiencias es uno de los objetivos de nuestra Asociación.



HIPOMAGNESEMIA familiar



MÒNICA VALL PALOMAR

Investigadora postdoctoral, Grupo de Fisiopatología Renal. Vall d'Hebron Institut de Recerca

¿Qué es la hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis?

La **Hipomagnesemia Familiar con Hipercalcemia y Nefrocalcinosis (HFHNC)** es una enfermedad hereditaria minoritaria causada por alteraciones o variantes en los genes *CLDN16* o *CLDN19*, que dan lugar a las proteínas claudina-16 o claudina-19, respectivamente. Ambas claudinas regulan el transporte de calcio y magnesio en una región específica de los riñones, a nivel de los túbulos, de ahí que la HFHNC se incluya en el grupo de las tubulopatías.

La claudina-19, además de estar presente en los riñones, se encuentra también en la retina del ojo, por ello, algunos de los pacientes con alteraciones en esta proteína, también manifiestan síntomas oculares.

En los riñones, el trastorno de una de estas dos proteínas comporta la pérdida masiva de calcio y magnesio por orina, lo que explica la mayor parte de los síntomas.

Las manifestaciones clínicas, se expresan tanto a nivel renal como ocular, y son muy variables entre pacientes, también entre aquellos que presentan exactamente la misma alteración genética e incluso entre hermanos con la enfermedad. La mayoría de los pacientes con alteraciones en claudina-19 presentarán enfermedad ocular, que no aparece en los que tienen alteraciones en claudina-16.

En el gen de la claudina-19, existe una variante o mutación que se conoce como "mutación española/hispánica" y que está presente en un alto porcentaje de pacientes afectados de HFHNC españoles y del sur de Francia.

¿Cuáles son los síntomas?

El momento de aparición de los síntomas es variable, desde edades muy tempranas de la vida hasta la adolescencia. En los niños pequeños se puede observar poca ganancia de peso, o alteraciones en el crecimiento, dificultades en la alimentación y aumento de la cantidad de orina (poliuria), por lo que es frecuente que se diagnostiquen de infección urinaria. A veces si hay afectación ocular importante (miopía severa, movimientos oculares o nistagmos, o anomalías en la retina), puede incluso "ocultar" el problema renal. Es característico que los pacientes pierdan mucho calcio y magnesio en orina, manteniendo un calcio normal en sangre, pero con frecuencia magnesio bajo o hipomagnesemia. En los pacientes más mayores se suele detectar fallo renal al diagnóstico y ello puede normalizar el magnesio en sangre, lo que

dificulta el diagnóstico. Con mucha frecuencia, la enfermedad se sospecha por la observación mediante ecografía de nefrocalcinosis severa en los dos riñones (figura 1) en un paciente joven con síntomas que sugieren fallo renal. A veces los síntomas predominantes son los producidos por la hipomagnesemia como los calambres y espasmos musculares, o incluso convulsiones.

Hipercalciuria, hipermagnesuria e hipomagnesemia

La alteración de las proteínas claudina-16 o claudina-19 comporta un defecto en el transporte de calcio y magnesio que se pierden masivamente por la orina (hipercalciuria e hipermagnesuria, respectivamente). Aunque ambos electrolitos o iones se pierden por la orina, los niveles de calcio en sangre suelen mantenerse normales, mientras que los de magnesio tienden a disminuir (hipomagnesemia).

Nefrocalcinosis

La nefrocalcinosis se define como el depósito de calcio en el tejido renal. En el caso de la HFNHC, este depósito de calcio es severo, tiene lugar en las regiones más internas de los riñones y suele estar presente muy precozmente desde el momento del diagnóstico. A pesar del tratamiento, no se observa que la nefrocalcinosis mejore.

Insuficiencia renal

Aunque se desconocen los mecanismos que desencadenan en la insuficiencia renal crónica en los pacientes con HFNHC, en ocasiones, una función renal deficiente está presente en muchos de los pacientes en el momento del diagnóstico. La velocidad de pérdida de función renal es muy variable, pero en todos los casos se desarrolla el fallo renal, momento en el que se requiere de

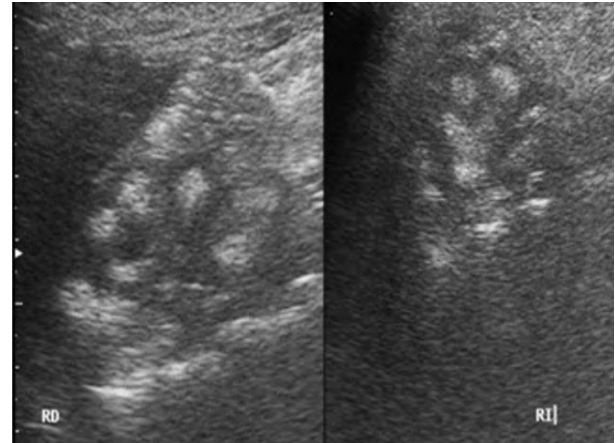


Figura 1. Imagen de ecografía renal en la que se evidencia severa nefrocalcinosis en ambos riñones (RD, riñón derecho; RI, riñón izquierdo).

tratamiento renal sustitutivo, ya sea en forma de diálisis o de trasplante renal. En general, eso sucede durante la adolescencia o la juventud, aunque hay casos descritos en los que el fallo renal tiene lugar en edades muy tempranas de la vida, incluso en el primer año.

El cuadro renal es similar en pacientes con cualquiera de los dos genes alterados *CLDN16* o *CLDN19*, y no se conoce bien si progresa al fallo renal más rápido en uno u otro caso.

Manifestaciones oculares

Únicamente en el caso de los pacientes con alteraciones en claudina-19, puede aparecer algún tipo de lesión ocular característica de la HFNHC como es el coloboma macular (una cicatriz característica en la mácula) que causa un déficit importante en la agudeza visual, y la miopía magna (miopía con más de 6-7 dioptrías).

Tratamiento en la HFNHC

A día de hoy, no existe tratamiento específico ni curativo para la HFNHC. El tratamiento general

se orienta a mejorar los síntomas e intentar frenar la progresión de la enfermedad.

Se recomienda mantener una correcta hidratación y una dieta baja en sal, proteínas y potasio con el fin de preservar la función renal, y bicarbonato o citrato para el manejo de la acidosis, que también es frecuente. Con la finalidad de aumentar los niveles de magnesio en sangre, se prescriben suplementos de magnesio y así evitar los síntomas, ya que muchas veces no se consigue normalizar el nivel de magnesio. También se utilizan medicaciones que intentan reducir la pérdida de calcio por la orina y la aparición de cálculos renales como los diuréticos tiazidas a dosis bajas y el citrato potásico, entre otros. Además es importante tratar a los pacientes con vitamina D activa para reducir el impacto en el hueso, evitar la aparición de raquitismo y optimizar el crecimiento. Cuando los pacientes desarrollan fallo renal, necesitan iniciar diálisis o recibir un trasplante renal, que es el único tratamiento curativo, ya que la enfermedad no vuelve a aparecer. Es importante mencionar que el trasplante renal cura la enfermedad renal, pero no tiene ningún efecto en las alteraciones oculares, en caso que estas existan.

Avances en la investigación de la enfermedad

Desde el año 2015, en el Vall d'Hebron Institut de Recerca, y bajo las directrices de la Dra. Anna Meseguer y la Dra. Gema Ariceta, se está ejecutando un proyecto de investigación cuyo objeto de estudio es la HFHNC.

El principal objetivo del proyecto es comprender el porqué de las diferencias clínicas en la intensidad y progresión de la enfermedad entre los pacientes que son tan destacables, incluso

con la misma variante genética. A la vez, y en paralelo, también se ha iniciado un camino hacia el descubrimiento de los mecanismos biológicos propios de la HFHNC, y la búsqueda de nuevos tratamientos que permitan reducir o enlentecer la progresión de la enfermedad y, en el mejor de los casos, curarla.

Para llevar a cabo el primer gran objetivo, se han abordado 2 estrategias complementarias:

1. El análisis del ADN para identificar variaciones genéticas que puedan modular la progresión de la enfermedad

Aunque una enfermedad esté causada por alteraciones en un gen determinado (en el caso de la HFHNC, *CLDN16* o *CLDN19*), se considera que variaciones en otros genes pueden modificar la expresión de la enfermedad. Incluso puede ocurrir que una variación genética no cause enfermedad en un individuo sano; pero en un paciente con alteración en un gen causante de enfermedad, esta misma variación genética puede modificar la progresión de la patología. Estos genes que pueden alterar el curso de una enfermedad se conocen como genes modificadores. En la figura 2 se ejemplifica este fenómeno. Concretamente, el Gen 1 representa el gen causante de la enfermedad y el Gen 2 el gen modificador que, en combinación con el Gen 1, hace que la enfermedad sea más severa.

En el caso de la HFHNC, con una gran variabilidad clínica de los pacientes, la existencia de genes modificadores es una posibilidad, y por eso en el laboratorio se han analizado los aproximadamente 20.000 genes contenidos en el ADN humano y se trabaja para identificar genes modificadores que están asociados con una progresión de la enfermedad renal más o menos severa.

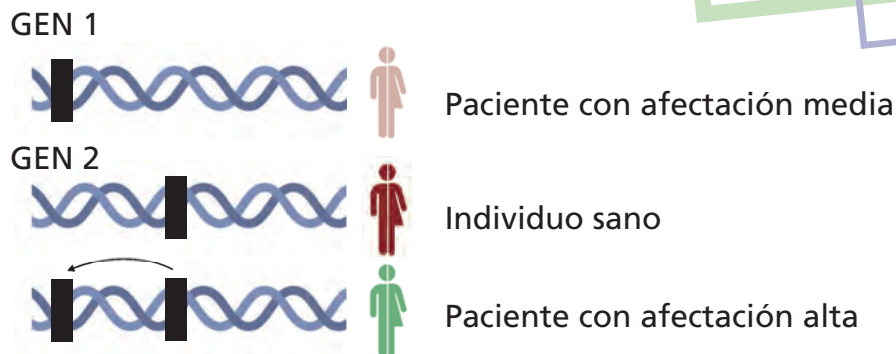


Figura 2. Definición esquematizada del efecto de los genes modificadores.

2. El análisis de unas moléculas (microARN) contenidas en unas vesículas (exosomas) que se secretan en la orina

La mejor manera de conocer qué procesos biológicos están participando en una enfermedad concreta, es disponer de una muestra del tejido (biopsia). No obstante, es un procedimiento generalmente invasivo y no siempre está indicado médicamente. Por este motivo, cuando los órganos afectados son los riñones, se conoce que la orina es una fuente de información de acceso fácil y no invasivo de lo que sucede en los riñones. En base a esto, en el laboratorio se han recogido orinas de pacientes españoles afectados de HFHNC, así como de personas sanas (e incluso muy parecidas genéticamente como son los hermanos) y se han obtenido los exosomas. Los exosomas son unas vesículas o corpúsculos muy pequeños presentes de forma natural en

la orina (también en sangre y otros fluidos corporales) y que contienen moléculas propias del órgano que las libera, incluyendo microARNs, en los que se ha focalizado en el estudio. Los microARNs son unas moléculas de ARN muy cortas que modifican o modulan el efecto de los genes de manera específica y selectiva, ya que regulan la producción de la proteína generada por el gen, tal como se muestra en la figura 3. El análisis de estos microARNs contenidos en los exosomas urinarios ha permitido deducir qué procesos biológicos están alterados en los riñones de los pacientes con HFHNC, en comparación con los de los individuos sanos. Como resultado de este estudio esperamos identificar moléculas diana, es decir, sobre las que pueda actuar un tratamiento, lo que permitirá diseñar medicaciones específicas que mejoren o, en el mejor de los casos, curen la enfermedad.

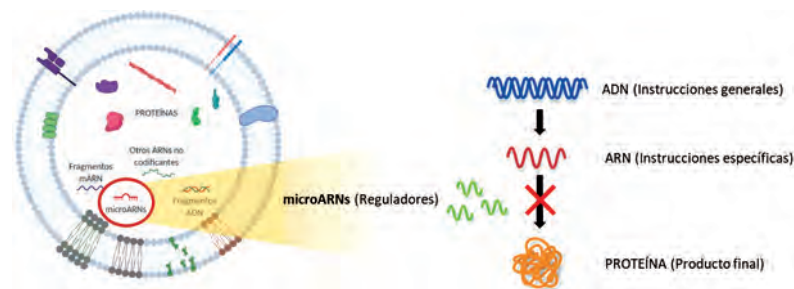


Figura 3. Exosomas y moléculas contenidas. Mecanismo de acción de los microARNs.

CONVERSAMOS CON...

Susana, madre de un niño con HFHNC



Susana es madre de un niño con Hipomagnesiemia Familiar con Hipercalcemia y Nefrocalcinosis (HFHNC). A su hijo lo diagnosticaron cuando solo tenía 11 meses. Toni ahora tiene 10 años y hasta la fecha hace una vida bastante normal.

Susana originaria de México, recuerda cuando le explicaron que ella llevaba la mutación que heredó su hijo y al ser una enfermedad de herencia autosómica recesiva, le preguntaban si tenía algún parentesco con su marido. Pero si somos de continentes diferentes respondía.

Desde entonces Susana ha aprendido a vivir con este diagnóstico y a normalizarlo dentro de su vida. Susana es miembro de los representantes de pacientes (e-PAG) en la Red Europea del Riñón (ERKNet) y forma parte de la junta directiva (*Steering comité*) de *Eurordis* y es miembro de la junta directiva de la Federación Europea de Enfermedades Renales Genéticas (FEDERG).

¿Cuándo empezó todo?

Cuando Toni tenía 7 meses tuvo un episodio febril y encontraron sangre en la orina. Su pediatra pensó que sería una infección de orina, pero a pesar del tratamiento antibiótico, la prueba ambulatoria seguía dando positivo. El pediatra solicitó una ecografía renal, encontrando una

nefrocalcinosis muy evidente. A partir de aquí nos derivó a nefrología. Unos meses más tarde el cuadro febril se repitió y empezaron las pruebas y el ingreso en el Hospital de Terrassa para determinar el origen de la nefrocalcinosis y la sangre en la orina. Fue al cabo de varios días de ingreso que un pediatra nos dijo: "Hemos encontrado el magnesio bajo en la sangre de su hijo. Creo que ya sabemos lo que le ocurre".

**Susana ha
aprendido a
vivir con este
diagnóstico y
a normalizarlo
dentro de su
vida**

Nos mandaron a casa y días más tarde acudimos a consulta de nefrología pediátrica donde nos confirmaron el diagnóstico de HFHN (Hipomagnesiemia Familiar con Hipercalcemia y Nefrocalcinosis). Recuerdo las palabras del nefrólogo: "no son buenas noticias". Fue como un mazazo, no lo podía entender, el niño parecía estar normal. El médico me dijo que

no me preocupara, que fuera a verle con mi marido al cabo de unos días y que nos respondería a todas nuestras dudas. Al salir del hospital llamé a mi marido y le expliqué lo que me habían dicho, no lo entendíamos.

El diagnóstico fue casual, quizás si esa fiebre no hubiese aparecido se hubiese postergado mucho más. El diagnóstico precoz fue una suerte, pues se puede comenzar a tratar la enfermedad a una edad muy temprana y eso siempre es positivo.

¿Conocíais la enfermedad?

No, por supuesto. Cuando nos explicaron que tenía esa enfermedad impronunciable que nunca habíamos oído nombrar, nuestra reacción inmediata fue acudir a internet para buscar información. No encontramos gran cosa, pero recuerdo lo primero que apareció en *Google* cuando introdujimos el término “hipomagnesemia”: una enfermedad del ganado vacuno.

¿Con este desconocimiento cómo se afronta el diagnóstico?

Pues al principio no lo aceptábamos, pensábamos que debía ser un error, queríamos una segunda opinión. Poco a poco fuimos asimilando que no había ningún error y entonces la sensación pasó a ser de rabia, de impotencia, la frase que nos rondaba en la cabeza todo el tiempo era “pero por qué nos toca esto a nosotros”.

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

Lo peor fue el vacío que crea estar frente a una enfermedad sin cura y que muy pocos médicos conocen. La falta de información es angustiante. A pesar de que el equipo del Hospital de Terrassa hizo un trabajo estupendo y siempre nos han tratado como a amigos, con mucha profesionalidad y nos han ofrecido el estudio genético que confirmaría la enfermedad, el hecho de que nunca hubiesen tenido un caso como el nuestro, nos sorprendía y a la vez nos generaba inseguridad y temor a lo desconocido: miedo de no recibir el mejor tratamiento. Teníamos la necesidad de contactar con algún médico que conociese de cerca la enfermedad y nos generase esa confianza tan necesaria.

En esa búsqueda incesante nos encontramos con AIRG y les escribimos explicando el caso y solicitando información y contacto con otras familias en la misma situación.

Desde AIRG nos indicaron que no tenían socios con esta enfermedad, pero nos pusieron en contacto con la Dra. Gema Ariceta que estaba en el Hospital de Cruces, en Bilbao y que es una de las mayores expertas en esta patología.

Cuando la Dra. Ariceta nos respondió y nos explicó que tenía otros casos iguales a nuestro hijo, empezamos a sentirnos un poco más tranquilos, más comprendidos y nos transmitió seguridad. Fue algo muy importante para nosotros. A pesar de que nos explicó que la enfermedad llevaría al fallo renal y que no había manera de evitar dicha progresión, al menos sabíamos que nuestro hijo recibiría el cuidado y vigilancia de una especialista con experiencia. Ese sentimiento no tiene precio para un padre. Fue como ganar la lotería.

¿Cómo ha evolucionado Toni desde el diagnóstico?

En 2013, cuando solo tenía 3 años, tuvo un bajón muy brusco en su función renal, pasando de un 70% a un 40% en 2 meses. Recuerdo cómo nos asustamos pues pensábamos que si continuaba así en pocos meses podía necesitar un trasplante. Afortunadamente no fue así y hoy continúa en ese mismo nivel de función renal.

Nos hemos acostumbrado a pasar revisiones y que todo siga igual, pero no puedes dejar de pensar que un día u otro nos volverá a dar el susto. La Dra. Ariceta siempre nos dice que esta enfermedad va a escalones y nunca sabes cuando llega el siguiente escalón. Esas palabras se repiten en mi cabeza cada vez que acudimos a revisión y pienso ¿habrá llegado ya el siguiente escalón?

Por suerte Toni ha podido hacer una vida completamente normal, es un chico muy alegre y sociable. Su enfermedad no ha condicionado su niñez y eso es muy importante. Siempre pien-

so que ese carácter desenvuelto y risueño le será muy útil para superar los tropiezos que la vida le tiene reservados y salir adelante.

¿Cómo ha aceptado Toni su enfermedad?

Al haber sido diagnosticado tan temprano ha normalizado su enfermedad, es algo más de su personalidad. Como el color de ojos o de pelo, él tiene hipomagnesemia.

Desde muy pequeño ha asimilado la toma de la medicación y se ha hecho responsable de tomarla. Cada mañana prepara las 14 pastillas diarias y las introduce en su *tupper*, para no olvidarse de ninguna.

En el cole lo habla con sus compañeros, pero no con miedo ni tristeza, sino con esa naturalidad que tienen los niños.

Recuerdo una vez, cuando tenía 5 años, vimos una exposición de figuras de plastilina relacionadas con la ciencia. Al llegar a la representación del aula de medicina, donde se diseccionaba un cadáver, Toni me dijo “mira mamá a ese señor le van a poner un riñón, como a mí cuando sea mayor”. Yo casi me caigo de espaldas, pero él lo decía con una sonrisa, no había miedo ni tristeza en su expresión, era algo que había normalizado.

Otra cosa son los abuelos, tíos y demás familiares, pues al ser una enfermedad invisible, no lo entienden y piensan que exageramos o que no será tan grave, o que es un error y se curará pues el niño aparentemente está bien. Esta falta de entendimiento genera aislamiento y distanciamiento de la familia.

Es muy importante poder hablar con otras personas en tu misma situación para sentirte comprendido, por eso desde el primer momento asistimos a las reuniones de AIRG. Estas reuniones y el contacto con la asociación nos han permitido encontrar a otras familias, con hijos con otras enfermedades, pero con quien teníamos muchas cosas en común y podíamos entendernos.

¿Qué es HIPOFAM y por qué la creasteis?

Creamos esta asociación porque teníamos necesidad de hallar a otras personas que hubiesen pasado por lo mismo y poder intercambiar experiencias. Cuando se trata de una enfermedad tan poco frecuente no es fácil encontrar a otros pacientes.

Por otra parte, desde el diagnóstico, nos sorprendió que el médico nos indicase que debía de tomar magnesio y que este no estuviese financiado. Tenemos que pagar el 100% de una medicación crónica que estará tomando durante muchos años. Esto nos indignó y nos hizo ver la necesidad de organizarnos y luchar por nuestros derechos.

Otro factor que nos influyó fue observar el trabajo ingente que afrontaban los médicos que nos trataban y la necesidad que sentíamos de ayudar, de no quedarnos de brazos cruzados.

Recuerdo cuando le explicamos a la Dra. Ariceta que estábamos decididos a crear una asociación y nos dijo “adelante”, ese fue el empujón que precisábamos y ahí empezó todo.

Es muy importante poder hablar con otras personas en tu misma situación para sentirte comprendido

¿Cómo se lleva esta situación a nivel familiar?

Pues lógicamente nos afectó, sobre todo al principio, pues cada uno reacciona de un modo diferente ante una cosa así, pero con el tiempo nos ha unido más.

Al principio no sabíamos si decírselo o no a nuestro hijo mayor, pero con el tiempo lo fuimos normalizando y asimilando.

A través de FEDERG nos pusieron en contacto con una familia de Málaga y juntos creamos la asociación. Actualmente somos más de 40 socios y representamos a 29 casos de HFHNC. Desde HIPOFAM ofrecemos apoyo y ayudas sociales para los pacientes, informamos sobre la patología y promocionamos la investigación de la enfermedad. Nuestro principal logro ha sido la financiación de un proyecto pionero sobre la HFHNC, que se lleva a cabo en el Hospital de la Vall d'Hebron y al cual hemos aportado más de 140.000 desde 2015.

Cualquier persona que tenga un diagnóstico de algún tipo de hipomagnesemia hereditaria, puede ponerse en contacto con nosotros:

Asociación HIPOFAM
Mur 2, Martorell (Barcelona)
Tel. 677752626
consultas@hipofam.org
www.hipofam.org

¿Cuál fue el motivo que os impulsó a trabajar con otras asociaciones a nivel internacional?

Cuando me acerqué por primera vez a la Federación Europea de enfermedades renales genéticas FEDERG iba con la ilusión de encontrar un caso igual al de mi hijo dado que era el único que conocíamos en tener HFHN sin afectación ocular debido a mutaciones en la claudina 16. Antonio, mi marido, y yo teníamos muchas ganas de ver cómo se trataba la enfermedad en otros países y compartir experiencias y sobre todo conocer casos como el de nuestro hijo. Mi gran sorpresa fue encontrar que en España al habernos unido todas las familias y creado HIPOFAM habíamos hecho historia porque no existe, hasta la fecha,

ninguna otra asociación europea de hipomagnesemia familiar. En ese momento entendí que era necesario cambiar la historia y que la vida nos estaba dando la oportunidad de darla a conocer. Fue extraño, en esa reunión no encontramos a otros pacientes de hipomagnesemia familiar, sin embargo nos encontramos con muchas otras enfermedades

renales raras y a sus representantes de pacientes e hicimos alianzas que hoy en día son muy sólidas. En ese primer encuentro *Eurordis*, representada por Matt Jonhson, estaba ahí explicándonos el proyecto de las redes europeas e invitándonos a sumar fuerzas y hacer equipo para unirnos al proyecto de la red del riñón *ERKnet*. El motivo inicial de trabajar en colaboración a nivel europeo dio un giro personal en mi percepción de ver las cosas al entender que no hay enfermedad huérfana, que incluso si somos los menos numerosos, o no somos exactamente iguales los unos a los otros, tenemos miles de afinidades con el resto de enfermedades renales raras y que solo en colaboración podemos lograr mejoras asistenciales para la calidad de vida de nuestros pacientes, mejora de diagnósticos, de tratamientos, en la formación de nuevos médicos y porqué no, en la investigación de nuestras enfermedades.

Creamos esta asociación porque teníamos necesidad de hallar a otras personas que hubiesen pasado por lo mismo y poder intercambiar experiencias

Vivir bien con una enfermedad o condición crónica

KENDRA BJORAKER, PH.D, LP
bjorakerneuro.com

Tener una enfermedad o condición crónica significa un desafío para conciliar dos niveles de la vida: el nivel familiar y el personal. La conciliación psicosocial juega un papel recíproco en el recorrido, la eficacia en los tratamientos y el manejo de una enfermedad crónica, puesto que influye definitivamente en la calidad de vida del paciente. Mi objetivo principal al hablar con niños y adolescentes, así como con adultos con una condición crónica, es compartir y proporcionarles información relacionada con el impacto psicológico y social (psicosocial) de su diagnóstico. Al aprender más sobre estos temas, la calidad de vida empieza a mejorar, ya que los pacientes empiezan a describirse a sí mismos no por “su enfermedad” sino por su condición como personas. Estos pacientes comienzan a procesar y explorar problemas con el objetivo final de reconocer y tomar conciencia de las manifestaciones de su enfermedad, proporcionando una oportunidad de normalización gratificante, de ser más felices, sentirse mejor consigo mismos y disfrutar de más éxito. Una forma de cultivar el éxito, es

**Encontrar
sentido
a la vida
contribuye en
gran medida
a mejorar la
calidad de
vida**

encontrar el sentido de la vida o un propósito en el contexto de su diagnóstico.

Victor E. Frankl (1905-1997) neurólogo austriaco, psiquiatra y un superviviente del Holocausto dijo: “el sentido a la vida difiere de un hombre a otro, de un día a otro y de una hora a otra”. Lo que importa, por tanto, no es el sentido de la vida en general sino el sentido específico de la vida de una persona en un momento dado. Después de haber sido liberado tras varios meses encerrado en un campo de concentración, Frankl regresó a Viena donde desarrolló y

dio conferencias sobre su enfoque particular de una curación psicológica. Frankl creía que las personas se mueven principalmente por esforzarse por encontrar un sentido a la vida y que es ese sentido el que permite a las personas superar las experiencias dolorosas. Encontrar sentido a la vida contribuye en gran medida a mejorar la calidad de vida. Hay muchos factores de calidad de vida que permiten mejorar o disminuir lo bien que se vive el día a día; sin embargo, encontrarle sentido a la vida propor-

ciona una vida con significado. Si se ama lo que se hace, se gana conexión con los demás, se ayuda uno a sí mismo y se desarrolla confianza. Una vida con significado conecta a las personas con un sentido más amplio de propósito y valor, ha-

ciendo contribuciones positivas, no solo para su crecimiento personal y espiritual sino también para la sociedad y la civilización humana en su conjunto. El resultado de una vida con significado es aquella que guía las acciones sabias dando un sentido de dirección constructiva.

Por último, tampoco podemos pasar por la vida solos, especialmente cuando se nos diagnostica una enfermedad genética rara. La sabiduría colectiva a través de la consulta con expertos siempre brindará una mejor información. Cuando se trabaja solo, a menudo es demasiado fácil darse por vencido cuando las cosas se ponen difíciles. Al rodearse de otros que trabajan hacia un objetivo similar se obtiene motivación y apoyo para esforzarse un poco más de lo que hubiera hecho uno por su cuenta. En esos días en los que uno desea darse por vencido, es cuando debes apoyarte más en tu comunidad. Ellos creen en ti y te inspiran.

Muchos autores han escrito que incluso en la sociedad occidental moderna, tachada de individualista hasta la médula, el imperativo de la conexión social se reconoce en obras culturales de todo tipo: “la gente que necesita gente”, escribió el lírico Bob Merrill en 1964 “son las personas más afortunadas del mundo”. La canción

se centró principalmente en las relaciones amorosas. Pero si bien las parejas de enamorados ciertamente son calificadas como “gente que necesita gente”, no son de ninguna manera los únicos que tienen esa necesidad.

Todos estamos en el mismo barco, ya sea uno soltero, casado, anciano, joven, mujer; independientemente de la raza, la cultura o cualquier otra delimitación, la interacción social humana es clave para nuestra supervivencia. Por consiguiente, diríamos que las personas que necesitan de otras no son solo las personas más afortunadas del mundo o incluso las personas más divertidas, no son las únicas, somos todos nosotros.

Las “Lecciones de los Gansos” (*Lesson from Geese*) escrita por el Dr. Robert McNeish en 1972, proporciona un ejemplo perfecto de la

**Si se ama
lo que se
hace, se gana
conexión con
los demás, se
ayuda uno
a sí mismo y
se desarrolla
confianza**



importancia de necesitarse unos a otros o necesitar una comunidad y cómo puede tener un efecto profundo y poderoso en cualquier forma de esfuerzo. Cuando usamos estos cinco principios descritos a continuación en nuestra vida personal, nos ayudarán a fomentar y alentar un nivel de pasión y energía en nosotros mismos, así como en aquellos que son nuestros amigos o en miembros del equipo médico.

LECCIÓN 1

La importancia de alcanzar los objetivos

A medida que cada ganso agita sus alas, crea un estímulo para las aves que lo siguen. Al volar en formación de "V", toda la bandada agrega un 71% más al rango de vuelo. Cuando tenemos un sentido de comunidad y enfoque generamos confianza y podemos ayudarnos mutuamente para lograr nuestras metas. Podemos aprender que las personas que comparten una dirección y un objetivo comunes pueden llegar a su meta más rápido y con menos esfuerzo porque se benefician del impulso del grupo que se mueve a su alrededor. Hay que asegurarse que su comunidad esté alineada con un objetivo común.

LECCIÓN 2

La importancia del trabajo en equipo

Cuando un ganso se aleja de la formación experimenta de repente dificultades y resistencia para seguir volando en solitario. Su instinto lo hace reincorporarse rápidamente a la formación para retomar el impulso del vuelo del conjunto de pájaros que están al frente. Si tuviéramos el mismo instinto que un ganso permaneceríamos en la formación con los que dirigen el grupo a donde queremos ir. Nosotros somos capaces de aceptar la ayuda de los que dirigen y brindar ayuda a los demás.

LECCIÓN 3

La importancia de compartir

Cuando un ganso se cansa de volar al frente, vuelve a caer en la formación y otro ganso vuela a la posición de punta. Vale la pena turnarse para hacer las tareas más difíciles. Deberíamos respetar y proteger la disposición única de habilidades, capacidades, talentos y recursos de cada uno. Las personas tienen habilidades, capacidades y habilidades únicas que ofrecer. Dales autonomía, confianza y la oportunidad de brillar y te sorprenderán los resultados.

LECCIÓN 4

La importancia de dar ánimos

El ganso que en la formación vuela en la punta grazna para animar a los otros manteniendo el ritmo y alentándolos para que atrapen su velocidad. Necesitamos asegurar que nuestro estímulo sea alentador. En grupos en los que hay un trabajo de estímulo, la producción es mucho mejor. "El empoderamiento individual es el resultado de un estímulo de calidad". Hay que asegurarse que alentamos a los demás y les proporcionamos el reconocimiento que requieren.

LECCIÓN 5

La importancia de la empatía y la comprensión

Cuando un ganso cae enfermo, dos gansos rompen filas y lo siguen tierra abajo para ayudarlo y protegerlo. Permanecen con él hasta que muere o sea capaz de retomar el vuelo. Si tuviésemos ese mismo instinto del ganso, aguantaríamos y nos apoyaríamos mutuamente en tiempos difíciles de la misma manera que se hace cuando somos fuertes. Siempre es fácil ser parte de un equipo vencedor, pero cuando las cosas se ponen difíciles y la gente tiene que hacer frente a desafíos, es cuando la comunidad puede brindarle apoyo.

La alimentación, un aspecto clave en la enfermedad renal crónica



BÁRBARA ROMANO

Dietista-Nutricionista en Hospital Clínic y Barnaclinic. Especialista en nefro-urología

Cada día somos más conscientes de la importancia que tiene realizar una buena alimentación para poder mantener nuestra salud. Este aspecto no varía cuando se presenta algún tipo de enfermedad, sea aguda o crónica; sólo se debe adaptar para evitar posibles alteraciones. En el caso de la enfermedad renal crónica (ERC), existen recomendaciones comunes a todas las fases de la enfermedad y otras son más específicas y se deben personalizar. Vamos a ver cuáles son.

La dieta de base: la mediterránea

Las últimas guías KDOQI¹, publicadas el pasado septiembre 2020, recomiendan partir de un patrón alimentario saludable como es la dieta mediterránea, recomendada para la población general por sus propiedades protectoras del sistema cardiovascular, neurológico, etc. A partir de ahí, se pueden modificar los aspectos que sean necesarios para evitar alteraciones habi-

tuales en la ERC. En caso de estar trasplantado y presentar una función adecuada del injerto, se puede mantener la dieta mediterránea como plan alimentario diario.

La característica principal de esta alimentación es que está basada en alimentos de origen vegetal como las verduras y hortalizas, frutas, legumbres, cereales y derivados integrales, frutos secos, aceite de oliva, etc., dando menos protagonismo a los de origen animal como carnes, pescados, huevos, mariscos, lácteos, etc. Los alimentos superfluos o de bajo interés nutricional como bollería, pastelería, refrescos, zumos comerciales, etc. no los contempla o los permite de forma esporádica.

De hecho, la dieta mediterránea es algo más que solo un plan de alimentación, sino que es un plan de vida donde se incluye mantenerse activo a diario, evitar el sobrepeso o la obesidad, dormir adecuadamente y cultivar las relaciones sociales.

La sal: cuanto menos, mejor

Este aspecto es uno de los principales a controlar desde el diagnóstico de la enfermedad. La población española come el doble de la sal recomendada² (10g en lugar de 5g diarios), por lo tanto, todos deberíamos controlar el consumo de sal que hacemos, especialmente el de sal oculta que compramos en forma de embutidos, quesos, comidas precocinadas, conservas, etc. En caso de presentar ERC, reducir la cantidad



de sal que se consume a diario se convierte en un aspecto primordial para evitar que la presión arterial aumente y que aparezcan edemas (retención de líquidos).

Por ello, es importante priorizar las comidas caseras, ya que podemos decidir qué condimentos usar en lugar de la sal, leer las etiquetas de lo que compramos para poder buscar las alternativas más saludables y reducir o evitar los alimentos que son ricos en este condimento como embutidos, aperitivos como patatas chips, salazones, encurtidos, cubitos de caldo, salsa de soja, etc.

Los alimentos proteicos: depende del estadio de la ERC

El exceso de proteínas es perjudicial en la ERC y por ello en estadios avanzados se aconseja li-

mitar su consumo para enlentecer su evolución.

En cambio, en tratamiento renal sustitutivo se recomienda aumentar la cantidad proteica diaria para recuperar la pérdida de este nutriente durante la diálisis. Por esta razón, siempre es necesario acudir a una nutricionista o personal sanitario equivalente que tenga experiencia en la adaptación de la alimentación para evitar el aporte inadecuado de proteínas, ya que se deben calcular según el peso de la persona, tener en cuenta otras enfermedades que pueda presentar como la diabetes, etc.

Son buena fuente de proteínas los alimentos de origen animal como las carnes blancas, pescados, huevos, lácteos, etc. y algunos de origen vegetal como las legumbres.

El exceso de proteínas es perjudicial en la ERC y por ello en estadios avanzados se aconseja limitar su consumo para enlentecer su evolución

El potasio y el fósforo: controlarlos cuando es necesario

Siempre se ha hecho mucho hincapié en el control del fósforo y potasio. Afortunadamente, con el tiempo y las investigaciones científicas se ha visto que es importante controlarlos, cierto, pero sólo cuando sea necesario: personalizar las recomendaciones según lo que cada persona necesite¹. Generalmente no se acumulan hasta estadios de ERC avanzada o en tratamiento renal sustitutivo así que controlarlos antes significa complicar la vida del paciente y limitar la variedad de su alimentación con lo que ello conlleva: la reducción de otros nutrientes necesarios e importantes como vitaminas, fibra, etc.

¿Cómo controlar el fósforo? Existen dos tipos de fósforo: el inorgánico, usado como aditivo por la industria alimentaria y el orgánico, que forma parte de los alimentos de origen animal y vegetal de manera natural. El inorgánico o industrial se absorbe con mucha facilidad y por ello es el más perjudicial. Lo encontramos en las bebidas tipo cola, ciertos platos precocinados, los embutidos (existen opciones sin fosfatos añadidos pero se deben consumir igualmente con

moderación por su contenido en sal y grasas saturadas), etc. Dentro del fósforo orgánico, el de origen animal se absorbe bastante bien y el de origen vegetal se absorbe menos. ¿En qué se traduce esto? En que los alimentos como los lácteos, las carnes, los pescados, los mariscos, la yema de huevo, etc. también son fuente de fósforo aunque no son tan perjudiciales como los primeros, los industriales. En caso de los alimentos vegetales que aportan fósforo, como legumbres y frutos secos, se pueden consumir con moderación pero con menor riesgo de que se nos acumule el fósforo en sangre. En resumen, cuanto menos alimento industrial consumamos, mejor y, si presentamos el fósforo alto, moderemos el consumo de lácteos, yemas de huevo, etc.

¿Cómo controlar el potasio? El remojo “eterno” y la doble cocción de patatas, legumbres, verduras y hortalizas pasaron a la historia cuando en 2016 publicaron desde la Universidad de Zaragoza un estudio donde demostraban que con sólo unas horas de remojo y una cocción simple, el potasio se reducía lo suficiente como para comerlo con tranquilidad. Estos son los pasos a seguir:

Tipo de alimento	Proceso culinario para reducir el potasio*
Verduras y hortalizas	• Producto congelado: Descongelar en agua durante 4 horas, hervir • Producto fresco: pelar y cortar, remojar durante 6 horas, hervir • Producto fresco para consumir crudo: pelar y cortar, remojar durante 6 horas • Producto en conserva: enjuagar muy bien
Patatas	• Pelar y cortar, hervir durante 5-7 minutos (debe quedar <i>al dente</i>), remojar durante 4 horas, cocinar al gusto (hervido, al horno, etc.)
Legumbres	• Remojar durante mínimo doce horas y hervir sin olla a presión • En conserva: enjuagar muy bien y hervirlas al menos 6-10 minutos
* Estos procesos precisan de abundante agua y de un cambio de la misma en cada paso	

Una alimentación más variada, saludable y apetitosa

Como podemos observar, una alimentación adecuada es primordial para mantener nuestra salud y, aunque hay aspectos a adaptar en la dieta en ERC, podemos intentar hacer un menú similar al del resto de la familia y así poder disfrutarlo sin que suponga un trabajo excesivo en la cocina ni la pérdida de sabor o nutrientes. No debemos olvidar que comer no sólo es cubrir los requerimientos nutricionales sino una acción de la que disfrutar a diario.

Bibliografía

1. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, Fouque D., Friedman AN, Ghaddar S., Goldstein-Fuchs DJ, Kaysen GA, Kopple JD, Teta D., Yee-Moon Wang A., Cuppari L. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. Am J Kidney Dis. 2020 Sep;76 (3 Suppl 1): S1-S107.
2. Ministerio de Consumo. Evaluación y monitorización. Consumo de sal en la población adulta española y contenido de sal en los alimentos. 2009 [Internet] Gobierno de España. [Citado 26 julio 2021]. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/ampliacion/evaluacion_monitorizacion.htm
3. Martínez-Pineda M., Yagüe-Ruiz C., Caverni-Muñoz A., Vercet-Tormo A. Reducción del contenido de potasio de las judías verdes y las acelgas mediante el procesado culinario. Herramientas para la enfermedad renal crónica. Nefrología. 2016 Jul-Aug; 36(4): 427-32.
4. Martínez-Pineda M., Yagüe-Ruiz C., Caverni-Muñoz A., Vercet-Tormo A. Cooking Legumes: A Way for Their Inclusion in the Renal Patient Diet. J. Ren Nutr. 2019 Mar; 29(2): 118-125.



¡ESTAMOS EN YOUTUBE!

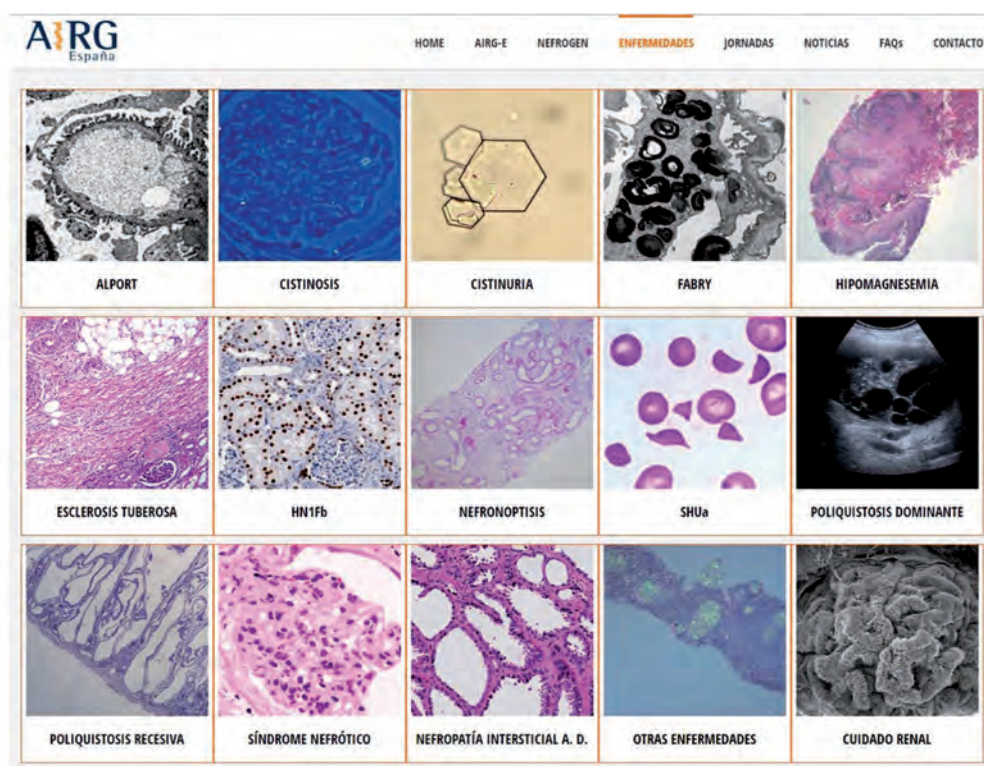
Con las ponencias de nuestras Jornadas

Y en nuestra página web

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

encontraréis 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**



USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y BIOLOGÍA DE SISTEMAS PARA EL DIAGNÓSTICO
Y EVALUACIÓN PERSONALIZADA DEL RIESGO DE ENFERMEDADES RENALES
HEREDITARIAS, CON FOCO EN EL SÍNDROME DE ALPORT
(PROYECTO 2021-2023)

*Gracias a
la Marató TV3
del 2019
dedicada a las
Enfermedades
Minoritarias
se ha conseguido
financiación para la
investigación de este
proyecto*

Investigación liderada por la Fundació Puigvert (Institut de Recerca Biomèdica Sant Pau) junto con la Universidad Politécnica de Cataluña, el Hospital Germans Trias i Pujol y la Fundación Jiménez Díaz.

Las enfermedades renales hereditarias son la causa principal por la que un niño puede precisar diálisis o trasplante de riñón durante la infancia. En adultos, la prevalencia de enfermedad renal crónica es muy elevada (en torno al 10% de la población) y se estima que en un 10-20% son debidos a enfermedades renales hereditarias. El diagnóstico de estas enfermedades es muy difícil, ya que hay más de 150 y en gran parte son desconocidas para el nefrólogo y no hay ningún tratamiento específico para la mayoría de ellas.

El uso de la Inteligencia artificial, es decir, modelos predictivos basados en ordenador (aprendizaje automático, *machine learning*) deberá permitir la creación de una herramienta que facilite el diagnóstico de estas enfermedades y una correcta indicación de las pruebas genéticas, así como un tratamiento personalizado.

La ómica tiene como objetivo la caracterización y cuantificación colectiva de grupos de moléculas biológicas que se traducen en la estructura dinámica y función de un organismo. Por otro lado, el enfoque de *Omics* (biología de sistemas) se refiere a técnicas innovadoras como la genética, la genómica, la epigenómica, la proteómica y la metabolómica, entre otras. Estas nuevas técnicas detectan e identifican miles de moléculas diferentes en sangre u orina al mismo tiempo, facilitando la medicina personalizada.

El **síndrome de Alport** es un excelente modelo de enfermedad renal hereditaria. Es una enfermedad genética rara que causa insuficiencia renal, pérdida auditiva y problemas de visión, pero no tiene tratamiento hasta la fecha. Es la segunda enfermedad renal hereditaria más común y tiene un alto impacto social y sanitario.

Mediante el estudio de *Omics* y también de factores clínicos y ambientales, se pretende obtener una herramienta personalizada de predicción para la enfermedad que:

- a) facilite el diagnóstico;
- b) identifique pacientes con alto riesgo de progresión para ser seleccionados para ensayos clínicos, así como saber quién se beneficiará del tratamiento tan pronto como esté disponible;
- c) proporcione información sobre los mecanismos de daño renal que pueden ayudar a diseñar nuevos tratamientos.

Las técnicas *ómicas* que se utilizarán son las siguientes:

- 1) Genómica, que proporciona una visión general del conjunto completo de instrucciones genéticas que proporciona el ADN.
- 2) Peptidómica, que consiste en el análisis sistemático de fragmentos de proteínas. Los péptidos son más pequeños que las proteínas y son más fáciles de analizar.
- 3) Epigenómica, que es el término utilizado para describir la herencia mediante mecanismos diferentes de la secuencia de ADN de los genes. Funciona añadiendo etiquetas químicas a cromosomas que, al activar o desactivar genes, hacen que se expresen o dejen de expresar.

En resumen, este proyecto pretende utilizar nuevas técnicas tanto de Inteligencia artificial como de *Omics* para facilitar el diagnóstico y la estratificación del riesgo para la progresión de enfermedades renales hereditarias.



Nuevas herramientas terapéuticas en enfermedades genéticas



EMILIE CORNEIG-LE GALL

Nefróloga en el CHRU
(Hospital Regional
Universitario) de Brest

En este artículo intentaré explicar las nuevas herramientas terapéuticas en enfermedades genéticas de una manera relativamente sencilla. Voy a empezar con cosas muy básicas porque si queremos hablar de terapias genéticas, tenemos que empezar con nociones simples de genética.

1. Introducción: De la mutación a la enfermedad ¿Cómo funciona?

Abordaremos la cuestión de cómo se pasa de una mutación genética a la enfermedad y qué es el ADN:

—El ADN o ácido desoxirribonucleico, contiene instrucciones bajo una forma química que son los genes necesarios para mantener la integridad de una célula, de un tejido o de un organismo. Este ADN está presente en forma de cromosomas en el núcleo de las células.

—El gen es un segmento de ADN que permite la producción de una o más proteínas o de una o más moléculas de ARN.

—En el cuerpo humano hay decenas de miles de millones de células y en la mayoría de estas células hay un núcleo y en el núcleo de cada célula hay alrededor de dos metros de ADN, si lográsemos desplegarlo. Este ADN está condensado en forma de 46 cromosomas, de hecho 23 pares: 22 pares de cromosomas no sexuales o autosomas y un par de cromosomas sexuales o gonosomas; XX para mujeres y XY para hombres. Dentro de estos cromosomas hay veinte mil genes que contienen el código para la fabricación de proteínas. La parte codificante del genoma, es decir, la parte que da lugar a las proteínas es el 1% del ADN.

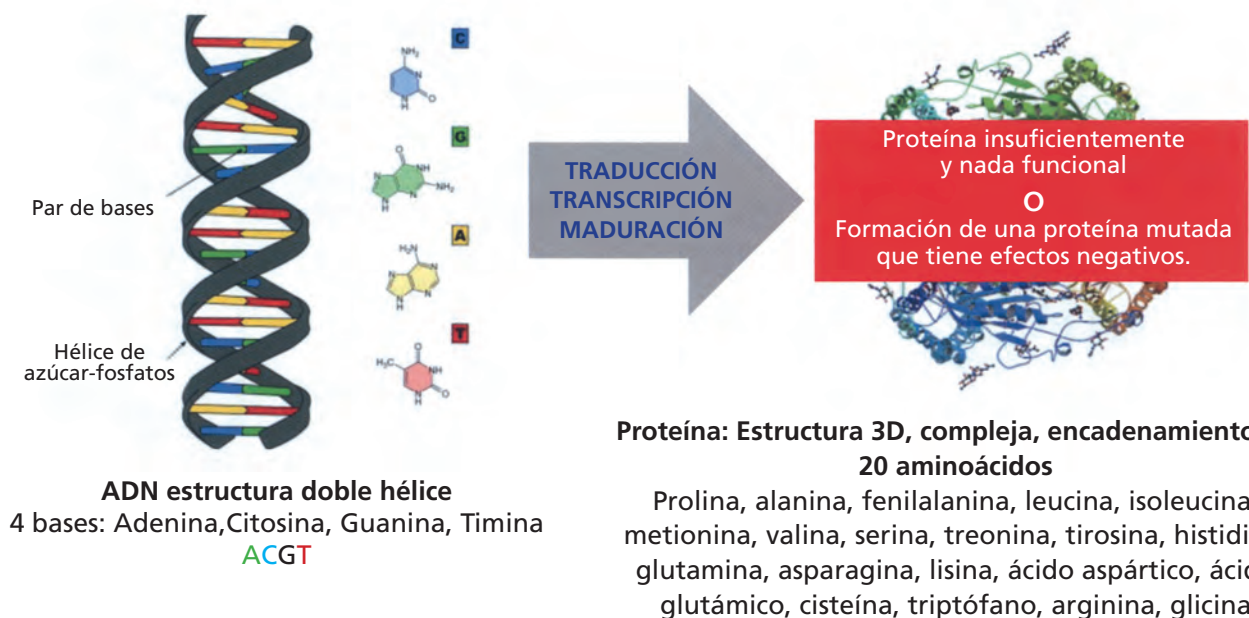
¿Cómo se pasa de una mutación a una enfermedad?

Primero tenemos que entender cómo pasamos del ADN a la proteína y luego hablar sobre cómo podemos influir en estas diferentes etapas.

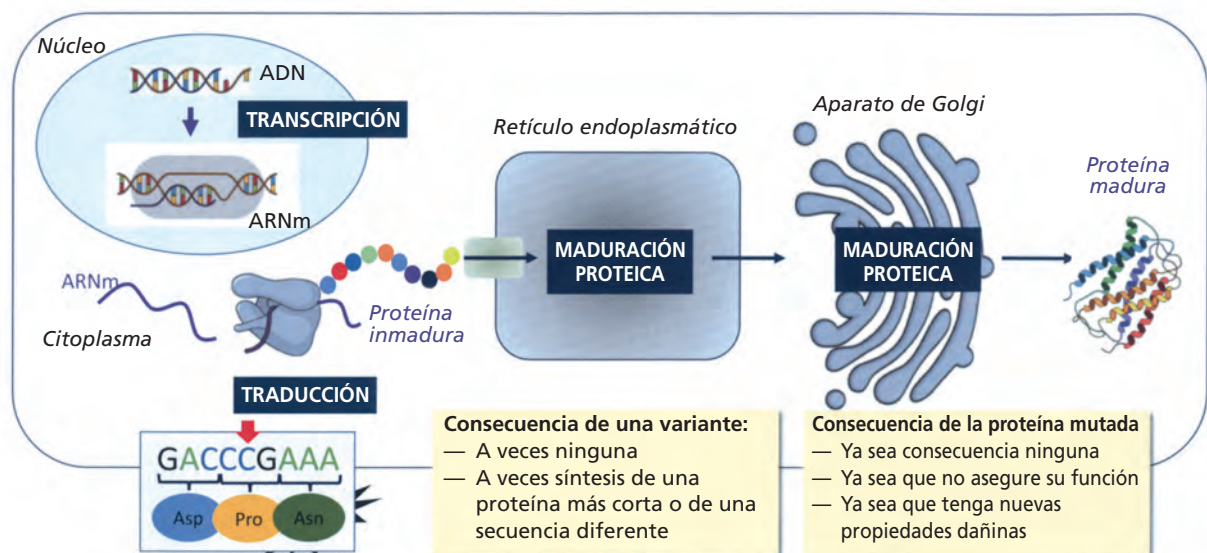
El ADN es una sucesión de cuatro bases diferentes Adenina, Citosina, Guanina y Timina en un

orden muy específico y organizado en forma de doble hélice. La decodificación de este ADN es lo que se llama la “traducción” que dará lugar a una especie de proteína inmadura, que luego adquirirá una forma madura y dará lugar a una proteína con una compleja estructura tridimensional en 3D y que comprende la secuencia de 20 aminoácidos.

Introducción: de la mutación a la enfermedad, ¿cómo funciona?



Introducción: del gen a la proteína, ¿cómo funciona?



Aquí se muestra un resumen de estas diferentes etapas.

El primer paso es la transcripción y sucede en el núcleo: paso del ADN a la forma transcrita llamado ARN mensajero.

El segundo paso es la traducción del ARN mensajero, que se ha exportado al citosol, será leído por esta especie de pequeña máquina llamada ribosoma que leerá el ARNm en un patrón de tres letras. Para cada triplete de letras, a partir de un código genético corresponderán tres letras específicas para cada aminoácido. Es como si imagináramos una perla de un collar: cada grupo de tres letras dará un aminoácido, una cuenta en un collar, que formará de esta manera una proteína inmadura.

El siguiente paso es la maduración de proteínas a nivel del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. Si todo va bien, vamos a tener una proteína madura, es decir, nuestro pequeño collar inicial pero doblado correctamente y con la forma correcta para asegurar su buen papel donde debe asegurarlo.

Entonces, si, por ejemplo, tenemos una mutación y tenemos un triplete de nucleótidos AAA, transformados en TAA: este ya no contiene la misma información, con AAA teníamos un aminoácido Lisina (la perla verde), y para TAA corresponde a la orden "stop", es decir, ¡alto, parar! Entonces vamos a tener la síntesis de una proteína que será más corta.

Otra situación sería aquella en la que tenemos una perla arginina (CGG). Si cambiamos una de estas letras y ponemos CCG, tendremos una perla diferente, una prolina (perla amarilla), por lo que nuestra proteína tendrá una secuencia distinta.

¿Qué consecuencias tienen las variaciones ortográficas en la síntesis de una proteína?

Muy a menudo ninguna. A veces grafías diferentes dan lugar todas a la misma proteína. En francés, por ejemplo, se puede escribir la palabra llave de diferentes formas: *c.l.é* ó *c.l.e.f.* De la misma manera, en el genoma existen diferentes formas de escribir lo mismo. Otras veces, estas variaciones ortográficas dan lugar a la síntesis de una proteína más corta (o la ausencia total de proteína) en función de que, si tiene una "alto o parar" como en el ejemplo anterior, o secuencias diferentes (una perla en el collar ha sido reemplazada o eliminada o agregada).

¿Cuáles son las consecuencias sobre la aparición de una enfermedad?

Muy a menudo no hay consecuencias, podemos tener una proteína de secuencia diferente pero que no da pie a ninguna enfermedad.

Sin embargo, otras veces esa proteína no va a asegurar su función y el defecto de esa función de la proteína va a dar lugar a una enfermedad.

En otras ocasiones esta proteína tiene nuevas propiedades, propiedades que pueden ser dañinas y hacer que sea responsable de una enfermedad.

2. Nuevas herramientas terapéuticas en las enfermedades genéticas

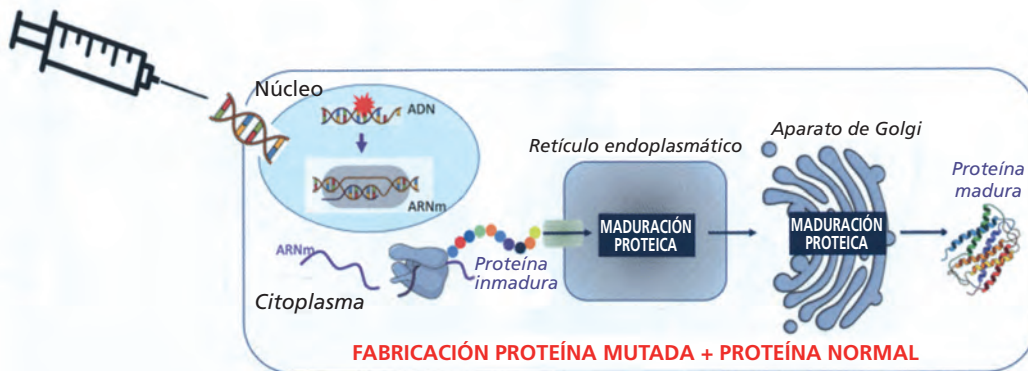
Es interviniendo durante estas diferentes etapas que definiremos las diferentes terapias genéticas.

Diferentes tipos de terapias:

—La terapia genética es en la que la gente suele pensar, de la que escuchamos hablar más, al menos los últimos 20 años, y de la que se tienen noticias recientes.

Terapia génica

Principio: aportar una nueva función funcional del gen que lleva la mutación a las células diana adecuadas



Ejemplos: Déficit inmunitario combinado severo (enfermedad de niños burbuja)
Atrofia espinal tipo 1

—La segunda técnica CRISPR-Cas9, estas son las famosas tijeras de ADN.

—También hablaremos de ARN interferentes y luego finalmente de las chaperonas.

2.1. Terapia génica

¿Qué es la terapia génica?

El principio es proporcionar una versión funcional del gen que porta la mutación dentro de las células diana adecuadas.

Volviendo a las distintas etapas mencionadas anteriormente, en la imagen que se muestra a continuación yo puse una jeringa, pero podría ser diferente dependiendo de la célula diana, por ejemplo, para células bronquiales, uno puede imaginar un aerosol.

Se introduce en la célula una versión no mutada del gen y por lo tanto, la célula continuará fabricando a partir del ADN del paciente la proteína mutada, pero producirá igualmente más proteínas normales gracias al material proporcionado.

Por lo tanto, los próximos pasos serán los mismos. Se tendrá la fabricación de la proteína mutada dado que la mutación permanece en su lugar, pero también tendremos la fabricación de proteínas normales. El ejemplo más comentado es la inmunodeficiencia combinada grave: la famosa enfermedad del niño burbuja. Probablemente hayáis oído hablar de ella y de las primeras pruebas, en la década de 2000. Y luego un ejemplo más reciente que es la atrofia muscular medular espinal tipo 1. Solo voy a decir una palabra al respecto, ya que creo que esto es importante: es una de las primeras terapias génicas que se han comercializado recientemente.

Es una enfermedad muy rara y grave, los niños afectados tienen una enfermedad de transmisión autosómica recesiva: portan una mutación heredada de ambos progenitores para poder desarrollar la enfermedad. Y estas mutaciones conducen a la ausencia de un factor muy importante para la supervivencia de las neuronas motoras: la proteína de supervivencia de las neuronas moto-

ras. Por tanto, hay una degeneración de las neuronas destinadas a las células musculares. Estos niños tendrán un déficit muscular, así como un déficit de los músculos respiratorios, necesitarán ventilación asistida a una edad muy temprana de su vida, el pronóstico de esta enfermedad es extremadamente sombrío. Lo que se ha desarrollado es reportar este factor tan importante para la supervivencia de las neuronas motoras dentro de lo que se llama vector viral: usamos la envoltura de un virus, ponemos la versión del gen normal y luego se inyecta por perfusión en el bebé.

Por lo tanto, este gen se transcribirá y luego se traducirá y podrá fabricar de nuevo la proteína de supervivencia de la neurona motora. Esto ha sido muy eficaz en términos de supervivencia y adquisición de tono, caminar, etc. El fármaco acaba de ser autorizado en los Estados Unidos y comercializado, sin embargo, la inyección (única) tiene un coste de dos millones de dólares. Este es un ejemplo de terapia génica.

Pero ¿cuáles son los límites de la terapia génica?

Primero necesitamos una célula diana: por ejemplo, podemos pensar en las células bronquiales en la fibrosis quística con el desarrollo de estrategias terapéuticas en forma de aerosoles. Puede ser un poco más difícil de atacar las células renales con terapia génica, al ser células muy complejas. La enfermedad también debe estar vinculada a la ausencia o a la insuficiencia de la proteína. Es menos obvio si por ejemplo se tiene una enfermedad relacionada con una mutación que da una nueva propiedad a la proteína, como ya se mencionó, el gen del paciente continúa expresándose y la proteína que es dañina siempre estará presente; por lo tanto, introduciendo la proteína normal no necesariamente cambiarán las cosas.

Lo que fue una gran preocupación y lo sigue

siendo todavía es el riesgo de crear nuevas mutaciones en el genoma porque el ADN que se introduce puede añadirse en casi cualquier sitio. Os imagináis que, por ejemplo, si se inserta a nivel del promotor de un gen que es un represor de tumores, podemos luego promover la aparición de tumores. Hubo algunos ejemplos dramáticos después de las primeras pruebas con el desarrollo de leucemia o cáncer.

Para resumir el problema, hubo desarrollo de vectores que no encajaron en el genoma. Este fue el caso de la enfermedad de la que acabamos de hablar antes donde la pequeña versión del gen permaneció en el núcleo sin encajar en el genoma. No se introdujo ahí donde era necesario.

Y luego un problema que puede existir es la reacción del sistema inmunitario contra los vectores. Como se dijo anteriormente, los vectores son virus, pero ¿qué hace el cuerpo contra los virus? Se defiende. Se puede estar inmunizando contra adenovirus, un virus bastante común y destruir este virus antes de dar tiempo a que haga efecto la terapia génica.

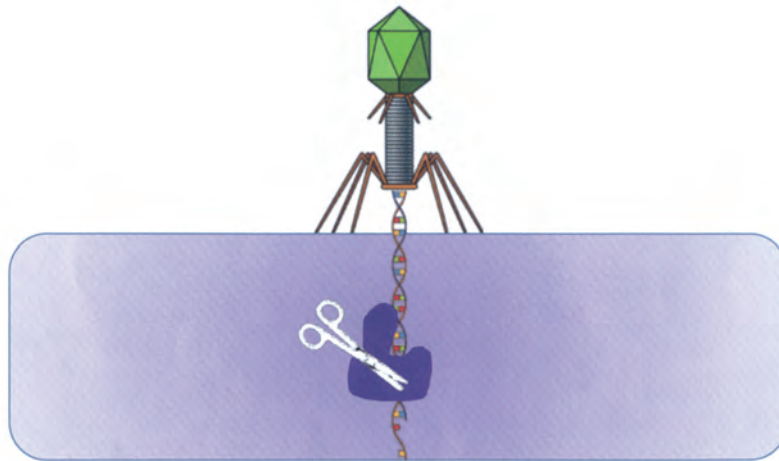
2.2. CRISPR Cas9

La CRISPR-Cas9 es una estrategia terapéutica que realmente ha hecho un gran revuelo mediático en los últimos años. Son las famosas tijeras de ADN. Con este método, en lugar de añadir una nueva versión del gen, iremos directamente a modificar la mutación que está presente.

¿Pero cómo funciona y de dónde viene?

CRISPR-Cas9 es un sistema que fue descubierto en bacterias. Las bacterias también pueden estar infectadas con virus. Tienen sus propios sistemas de defensa contra infecciones virales. En la imagen se muestra un virus grande llamado bacteriófago y en color morado una bacteria. El

CRISPR-Cas9



¡Descubrimiento del sistema CRISPR- Cas9 en ... 2007!

Sistema de defensa de bacterias contra los virus.

La bacteria reconoce el ADN viral y lo corta para neutralizarlo.

bacteriófago libera su ADN en las bacterias y en ese momento las bacterias activan un sistema de resistencia a esta invasión que es el sistema CRISPR-Cas9. Por tanto, este sistema es una respuesta de la bacteria a la invasión por el ADN viral.

Un sistema se activa y corta este ADN viral para neutralizarlo. Esto fue descrito por Philippe Horvath en 2007 en la industria de fermentos lácticos, pero no estaba a la altura de aplicaciones médicas. Hablamos mucho más de la descripción reciente de Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier en la aplicación médica.

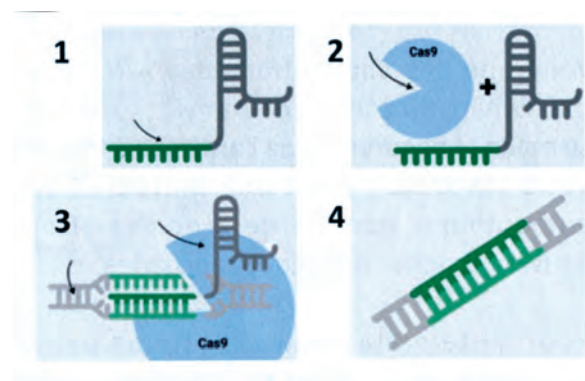
Este descubrimiento y sus posibles aplicaciones en el campo de la medicina ganó el Premio Nobel de Química en el 2020 con la estadounidense Jennifer Doudna y la francesa Emmanuelle Charpentier. Habían identificado este sistema en 2012.

El sistema es relativamente simple: necesita una "tijera genética", una proteína llamada proteína Cas9 y se requiere una guía para saber dónde cortar. He aquí nuestra guía: un pequeño ARN que tiene una secuencia complementaria a la del gen diana. Por perfecta complementariedad, se colocará exactamente en el lugar correcto. La tijera cortará exactamente donde se quiera cortar. Y después del corte, se creará una reparación.

CRISPR-Cas9

¿Qué hace falta?

- unas tijeras: la proteína Cas9
- una guía para saber dónde cortar: el ARN guía.



Esta reparación, puede ser realizada por la propia célula de manera que puede haber una nueva mutación por la exclusión de tal vez 1 o 2 nucleótidos (G.A.T.C.), o bien, podemos darle un modelo a la célula, diciéndole: “me gustaría que pusieras esto en su lugar” es decir la secuencia correcta. Así seremos capaces de corregir completamente la secuencia.

Hasta la fecha no existe una aplicación directa de la técnica CRISPR-Cas9 en humanos. Un caso llegó a los titulares en los últimos años. Se usó este sistema completamente desregulado, sin autorización y sin la correcta recogida de consentimiento. Lo que pasó es que un investigador chino, Sr. He Jiankui, utilizó el sistema CRISPRCas9 para inactivar un gen en etapa embrionaria para hacerlo resistente al VIH. Se trataba de una pareja en la que el padre, que era seropositivo con VIH, había recurrido a la fecundación in vitro. Este investigador decidió crear una mutación en el genoma de los niños antes de nacer, lo que los haría resistentes al VIH. Modificó un gen, el gen CCR5, que es un poco la puerta de entrada del virus al linfocito T. Activó este gen realmente en la etapa muy temprana de la formación del embrión y reimplantó los embriones. Las niñas se llaman Lulu y Nana.

Hay problemas éticos realmente serios, ya que esta mutación no era necesaria, no hay riesgo particular de infección para los gemelos por el VIH. Es algo que está además absolutamente fuera del marco legislativo y que no da lugar a autorización alguna. El problema también es que existe riesgo de susceptibilidad a otras infecciones a priori vinculado a estas mutaciones. Existe el riesgo de susceptibilidad a la gripe u otros virus.

Incluso ha habido estudios que han demostrado posteriormente, a nivel poblacional, que

se trataba de variantes que estaban quizá asociadas a una expectativa de supervivencia más corta. Por último, siempre existe un riesgo distinto a cero, el famoso efecto “fuera del objetivo”, es decir, el riesgo de introducir una mutación en otra parte del genoma con un posible y desconocido efecto perjudicial. Por supuesto esto sensibilizó a la comunidad científica internacional sobre el riesgo real de una tecnología usada de un modo irracional y la importancia de legalizar las cosas. Existía ya un marco legal, pero, por supuesto, debe ser validado para todos los países.

¿Cuáles pueden ser los usos?

Por el momento todavía no estamos usando el sistema CRISPR-Cas9 en terapia, sin embargo, es de primordial importancia en el campo de la investigación dado que es mucho más fácil de crear modelos celulares o modelos animales para entender las enfermedades. Por ejemplo, si identificamos un nuevo gen en una enfermedad y si queremos saber exactamente lo que sucede, crearemos un modelo animal, por ejemplo, un modelo ratón, inactivamos este gen y observamos lo que ocurre. Realmente es un vector de progreso en la comprensión de la enfermedad, lo que es muy importante.

En segundo lugar, también ayuda a crear siempre modelos celulares o animales para evaluar una nueva vía terapéutica: por ejemplo, se tiene la impresión de que un nuevo medicamento que actuaría sobre una vía metabólica quizás sería interesante. Entonces, antes de desarrollar el medicamento, miraremos en células o en ratones lo que sucede cuando inactivamos el gen que codifica esta proteína diana. Por consiguiente, es también un vector de aceleración de desarrollo.

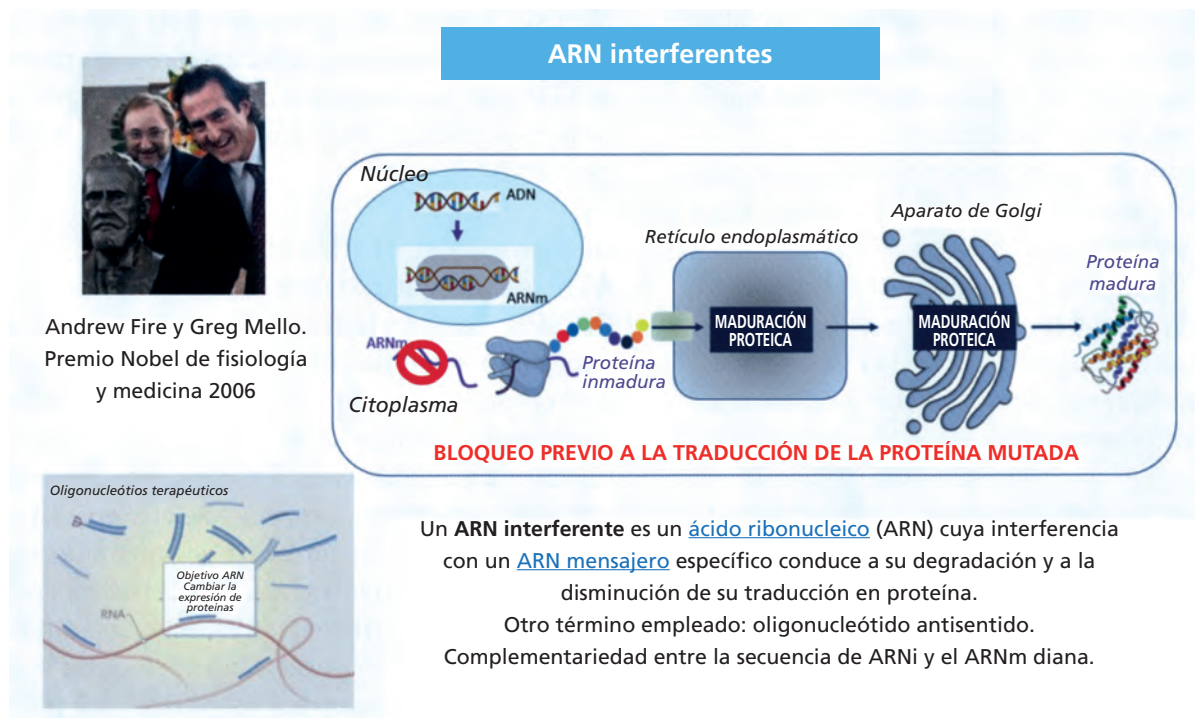
Hay otras ideas de uso, por ejemplo, se ha hablado sobre la erradicación de la malaria; si hacemos que los mosquitos sean resistentes a la malaria, tal vez podríamos erradicarla. Hay aplicaciones en la industria alimentaria y por supuesto todo esto plantea de nuevo importantes cuestiones éticas.

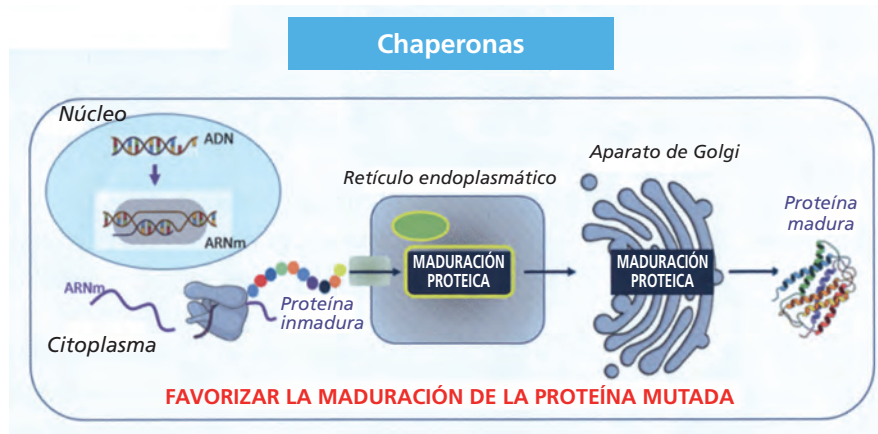
2.3. Los ARN interferentes

Es un ARN (ácido ribonucleico) que interferirá con el ARN mensajero para degradarlo y por consiguiente disminuir la traducción de la proteína. Anteriormente habíamos hablado de terapia génica, es decir, añadir un gen o ir a repararlo. En este caso actuamos un poco antes, es decir, en el ARN mensajero, o en el ARN pre-mensajero, o en el ARN mensajero en el citosol y este ARN interferente lo neutralizará, cortará antes de que dé lugar a una proteína.

Lo que los hace específicos es que son pequeñas secuencias completamente compatibles una vez más con la secuencia diana. Este ARN interferente se posicionará al nivel del ARN mensajero al que se apunta, permitiendo su ruptura y su destrucción y por lo tanto la ausencia de síntesis de proteínas maduras.

Esta es una de las aplicaciones de los ARN interferentes. Ahora con el caso de amiloidosis hereditaria y especialmente amiloidosis por transtiretina sabemos que es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con trastornos que pueden afectar a muchos órganos. En esta enfermedad, los ataques pueden ser neurológicos y cardíacos. Hay dos tratamientos con ARN interferentes recientemente comercializados: PATISIRAN e INOTERSEN. Se trata de pequeñas secuencias de ARN que se fijarán en la secuencia de ARN mensajero que codifica la transtiretina, causando su escisión antes de que dé lugar a una proteína.





- ✓ Ejemplo: fibrosis quística (tezacaftor - lumacaftor), enfermedad de Fabry (migalstat)
- ✓ Dependiente de la mutación: algunas mutaciones son accesibles, pero no todas
- ✓ Dependiente de la enfermedad. Utilizable en teoría si:
 - un aumento de la proteína “madura” puede mejorar la enfermedad
 - o si un aumento en la proteína “madura” puede disminuir el efecto tóxico de la proteína mutada

Estas pruebas que llevaron al desarrollo de estos medicamentos y su comercialización han mostrado beneficios en términos de calidad de vida y en cuanto a la gravedad de la afectación neurológica.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de estos medicamentos? A veces esto puede llevar a reacciones inflamatorias. El segundo medicamento a veces se asocia con una disminución en la tasa de plaquetas o daño renal en el 3% de pacientes.

Hay otros ensayos con ARN interferentes de nefrología en estudio, especialmente para hiperoxaluria primaria.

Otro ejemplo de una aplicación es el síndrome de Alport. Esto es un poco diferente. La diálisis, no es directamente el ARN del gen involucrado en la enfermedad. De hecho, sabemos que, en ciertas enfermedades genéticas, hay un proceso en cascada que da como resultado una serie de activaciones en las vías celulares que son perjudiciales para la progresión de la enfermedad. Estas activaciones están controladas por lo que

llamamos micro ARN, que pueden ser dirigidos con ARN interferentes.

Se otorgó un Premio Nobel a Andrew Fire y Craig Mello en 2006 por su identificación y descripción de los ARN interferentes.

2.4. Otras estrategias terapéuticas: Las chaperonas

Finalmente, tenemos el último aspecto de estas terapias génicas: las chaperonas.

Como anteriormente dijimos, para obtener una proteína funcional debemos tener una versión no mutada de un gen, bien traducido, bien transcrito y que madura adecuadamente. Por lo tanto, también podemos posiblemente intervenir en la maduración de una proteína, es decir, que podemos tener en algunas patologías una proteína que no es del todo normal, pero si la ayudamos a madurar, todavía hará un poco mejor su trabajo o al menos recuperará un poco más de su función.

Podemos promover la maduración de una proteína que sería un poco diferente de la pro-

teína no mutada. Esos tratamientos se llaman chaperonas.

¿Qué hacen esas chaperonas? Se llevan la proteína inmadura (el collar) y lo ayudan a llegar a donde debe ir, tal vez con una o dos perlas o cuencas diferentes. Finalmente, si favorecemos su plegado, si la ayudamos en sus diferentes etapas de maduración, tal vez sea capaz de asegurar al menos parte de su función y podremos mejorar los síntomas. Este es el caso en particular en la fibrosis quística con el desarrollo de dos tratamientos (tezacaftor - lumacaftor) en algunas mutaciones, aunque no para todas, permite promover la maduración de las proteínas y restaurar un poco de sus funciones. También hay un tratamiento desarrollado para la enfermedad de Fabry llamada migalastat.

Una vez más tendremos que saber para qué mutaciones en particular se puede esperar tener un efecto beneficioso, no es el caso de todas las mutaciones.

En un tratamiento que depende del tipo de mutación, algunas mutaciones son accesibles al tratamiento, pero no todas. Podemos imaginar que, por ejemplo, si tenemos una mutación que da lugar a una ausencia de proteína, por más que la ayudemos a madurar eso no cambiará mucho las cosas. Pero si, por ejemplo, tenemos una secuencia un poquito diferente, tal vez esto le ayude a madurar y le permita mejorar sus funciones.

También dependiendo de la enfermedad, podemos utilizar este tratamiento si se cree que el

aumento de la proteína madura puede aportar mejoras, o si se cree que las proteínas inmaduras estorban y son tóxicas para la célula. De esta manera, si se les ayuda a madurar y salir de la célula puede disminuir el efecto tóxico de la proteína mutada y mejorar las cosas.

3. Conclusión

En resumen, lo que quería explicar es que existen varias estrategias que conviven actualmente y que el manejo y tratamiento médico de una enfermedad seguramente pasará por una combinación o algoritmo de elección entre estas estrategias. Se tiene ya el ejemplo con la fibrosis quística porque sabemos que se usan diferentes medicamentos dependiendo del tipo de mutaciones presentes en el paciente.

Realmente hay una aceleración en el desarrollo de estrategias de terapia génica. Por ejemplo, vemos el descubrimiento del sistema CRISPRCas9 en 2012 y todo lo que ha sucedido desde entonces.

También vemos todo el progreso en la terapia génica que hubo recientemente.

Vemos que puede haber tratamientos personalizados, es decir, el desarrollo de estrategias terapéuticas para un solo paciente, con ejemplos reportados en la literatura científica recientemente.

Esto planteará importantes cuestiones éticas, seguro, pero creo que sigue siendo ante todo portador de esperanza.

Raquitismo Hipofosfatémico (XLH)



**JOSÉ-VICENTE
TORREGROSA Y
JUDIT CACHO**

Servicio de Nefrología y
Trasplante Renal. Hospital Clínic.
Universidad de Barcelona

Por raquitismo se entiende el defecto en la mineralización del hueso en crecimiento. La correcta mineralización del hueso requiere, entre otras, el depósito de hidroxapatita sobre una matriz ósea (osteóide) normal. La hidroxapatita es una sal de fosfato cálcico, por lo que las situaciones de hipofosfatemia mantenida van a provocar hipomineralización¹.

Conceptualmente, podemos encontrar hipofosfatemia con:

- Aumento del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) (causado por mutaciones de factores extrarrenales o por tumores).
- FGF23 normal o suprimido (esto es debido a mutaciones de los transportadores de fosfato a nivel del túbulo renal).

El raquitismo puede ser la consecuencia de cualquiera de los dos².

El raquitismo hipofosfatémico, también conocido como hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH), término este último más apropiado, es la forma más prevalente de raquitismo hereditario.

Se ha estimado que su frecuencia es de 1 en 20.000 nacimientos.

La XLH se debe a la pérdida de función del gen PHEX (phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked) y su transmisión sigue una herencia X-dominante, por lo que las mujeres también se ven afectadas, aunque las manifestaciones son menos intensas. Se ha descrito una amplia variedad de mutaciones, y entre ellas un número significativo de casos esporádicos resultantes de mutaciones de novo.

En el XLH, la inactivación del gen PHEX da como resultado un aumento de los niveles circulantes de FGF23. El FGF23 directamente suprime los cotransportadores renales de fosfato de sodio (NaPi-IIa y NaPi-IIc) y aumenta la excreción urinaria de fosfato (fosfaturia). Asimismo, FGF23 suprime, a nivel renal, la expresión de 1- α hidroxilasa (CYP27B1) y estimula la pro-

ducción de 24-hidroxilasa (CYP24), reduciendo así los valores séricos de la 1,25 (OH)₂D (Calcitriol) y, por tanto, la absorción intestinal de fosfato.

La disminución de la absorción intestinal de fosfato y el aumento de su eliminación renal, acabará traducándose en unos valores bajos de fósforo en sangre³ (figura 1).

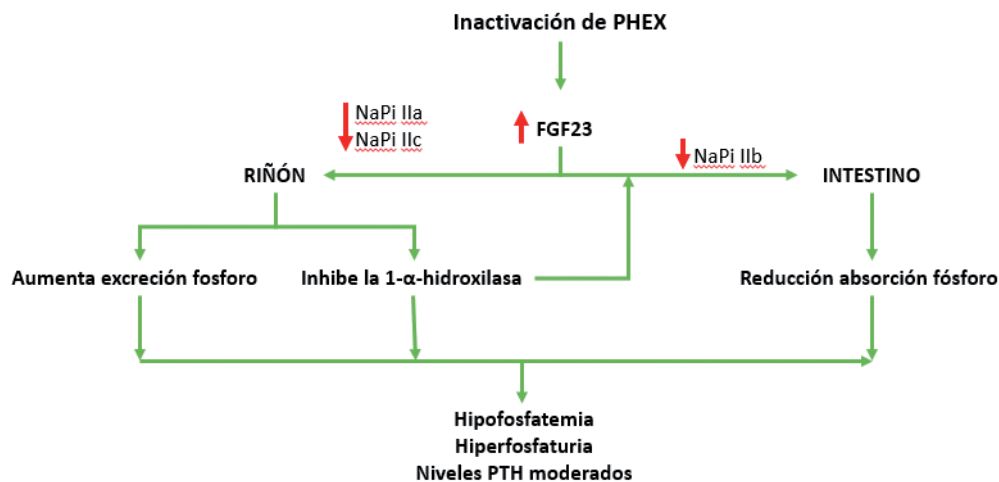


Figura 1. La hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH o raquitismo hipofosfatémico) se produce una inactivación del gen PHEX que da como resultado un aumento de los niveles de FGF23. EL FGF23 suprime los cotransportadores que se encargan de la reabsorción de fosfato, así como la 1-alfa-hidroxilasa por lo que como resultado encontraremos hipofosfatemia e hiperfosfaturia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas varían en lo que a gravedad se refiere, pudiendo observarse una gran variabilidad³.

La clínica se suele iniciar a los 6 meses de vida observándose progresivamente, a nivel óseo, retraso del crecimiento con baja estatura, deformidades en extremidades inferiores como genu varus (arqueamiento) o genu valgus (piernas en X), agrandamiento de rodillas

y muñecas, alteración de la forma del cráneo (craneosinostosis) y, a veces, dolor óseo-muscular y/o articular.

Otras alteraciones frecuentemente descritas, y que van apareciendo con la edad, incluyen los abscesos dentales, así como las alteraciones auditivas como la hipoacusia, el tinnitus y los vértigos, así como las fracturas/pseudofracturas y las calcificaciones extraóseas (osteofitos, calcificaciones ligamentosas, estenosis espinal).

Niño → Adulto				
Raquitismo Retraso crecimiento Retraso en andar Deformidades craneales	Baja estatura Genu varus Genu valgus Alteración de la marcha Osteomalacia Abscesos dentales	Caries Dolor óseo-articular Rigidez articular Debilidad y dolor muscular	Perdida audición Tinnitus Vértigos	Fracturas Pseudofracturas Calcificaciones a extraóseas Osteoartritis

Tabla 1. Manifestaciones clínicas del XLH y cómo evolucionan con la edad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la clínica (ya descrita), los hallazgos de laboratorio y los hallazgos radiográficos.

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos bioquímicos característicos son la hipofosfatemia y los valores de 1,25(OH)₂D (Cal-

citriol) bajos, con una actividad de fosfatasa alcalinas elevada. El calcio en sangre es normal, así como la 25(OH)₂D (Calcidiol). La PTH suele estar normal o levemente elevada. El dato más característico es el aumento de fosfato en la orina⁴. (Tabla 2).

Ca	P	FA	PIU	FGF-23	PTH	25D	1,25D
Normal	Disminuido	Elevadas	Elevado	Aumentado	Aumentada	Normal	Disminuido

Tabla 2. Características de laboratorio en el XLH. Ca: calcio. P: fósforo. FA: fosfatasa alcalinas. PIU: fósforo urinario. FGF-23: fibroblast growth factor 23. PTH: hormona paratiroidea. 25D: Calcidiol. 1,25D: Calcitriol.

Ante un niño que presenta valores séricos de fósforo bajos deberíamos determinar la PTH (hormona paratiroidea) y la eliminación de fós-

foro en orina, En función de los resultados convendría proceder a determinar los valores séricos de FGF23 en sangre⁵. Ver algoritmo en figura 2.

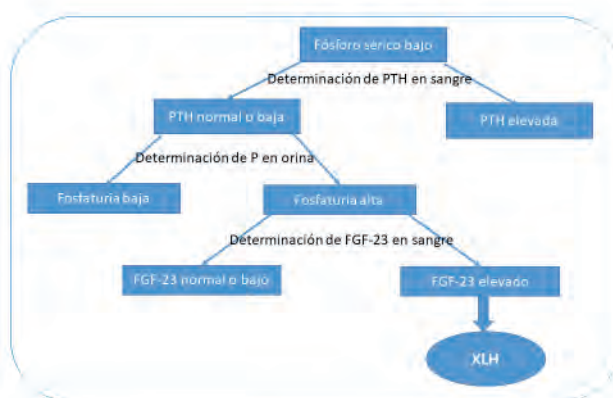


Figura 2. Algoritmo de evaluación de un niño que presenta hipofosfatemia y se sospecha una XLH.

Hallazgos radiológicos

El estudio y seguimiento de estos pacientes se debe realizar con radiografía simple, aunque la gammagrafía ósea puede ser útil sobre todo ante sospecha de fracturas. La afectación a nivel de la metáfisis es poco llamativa y predomina en las extremidades inferiores, especialmente en zona media de la fisis distal del fémur y la fisis

proximal de la tibia, por ello son frecuentes el genu varo y el genu valgo⁴.

Hay autores que sugieren que la resonancia magnética podría tener un papel para detectar cambios en las placas de crecimiento por lo que también podría ser útil en el seguimiento, ya que existe correlación entre su resultado y los marcadores a nivel de laboratorio de la enfermedad⁶.

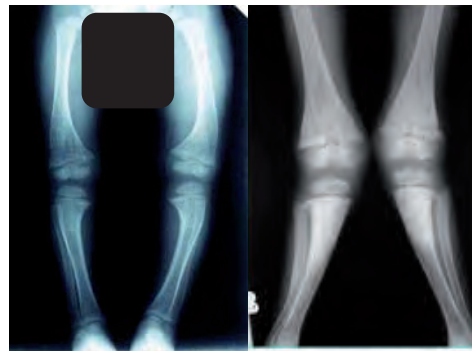


Imagen 1. Imágenes radiográficas de las extremidades inferiores en pacientes con XLH. Genu varo y genu valgo respectivamente.

TRATAMIENTO

Las manifestaciones del XLH se presentan ya en los primeros años de vida, sobre todo en los 2 años de edad cuando la velocidad de crecimiento es fisiológicamente máxima, por lo que es primordial un inicio temprano del tratamiento⁷.

Tratamiento convencional

Clásicamente ha consistido en la suplementación con fosfato vía oral y administración de dosis elevadas de Calcitriol o de 1-alfa-hidroxivitamina D⁸. Esta terapia generalmente conduce a una mejoría de los parámetros bioquímicos y mejora del raquitismo, aunque los efectos sobre el crecimiento longitudinal son a menudo escasos³. El tratamiento convencional debe ser administrado cuanto antes, una vez realizado el diagnóstico de XLH, lo que permite no solo mejorar el cua-

dro de raquitismo, sino también amortiguar el impacto de la patología sobre el crecimiento y globalmente mejorar el pronóstico de la talla final⁹.

Existe bajo este tratamiento riesgo de hipercalcemia, hipercalciuria, hiperparatiroidismo, nefrocalcinosis e intolerancia digestiva. Así mismo es de destacar que el tratamiento con vitamina D y fósforo aumenta aún más los niveles de FGF23 ya de base elevados en esta patología³. Debe evitarse la hipercalciuria o hipercalcemia, y en caso de ocurrir es aconsejable la interrupción transitoria de la administración de calcitriol o 1-alfa-vitamina D con reducción posterior de la dosis total al menos a un 75% de la dosis previa.

La dosis recomendada de ambos tratamientos podemos encontrarla en la tabla 1.

	Suplementos de fosfato	Vitamina D
Dosis inicial recomendada	20-40mg/Kg/día fraccionado en 3-5 dosis	Calcitriol o Alfa-calcidol: 20-30ng/Kg/día en 2-3 dosis
Dosis óptima	80-100mg/Kg/día individualizado según edad y clínica del paciente	Dosis mínima necesaria para controlar el hiperparatiroidismo y mantener una salud ósea correcta
Efectos secundarios	Gastrointestinales, Nefrocalcinosis, Hiperparatiroidismo	Hipercalciuria, Nefrocalcinosis
Fórmulas	- Solución de P oral o solución de Houlie: 1mmol P/mL - Phosphate Sandoz 500mg: 16,1mmol/P/comprimido - Fosfato sódico monobásico NM: 26mmol P/sobre	<u>Calcitriol</u> : 0,25 y 0,5ug (cápsulas) <u>Alfacalcidol</u> 0,2ug por mL, solución oral (gotas)
Monitorización	<i>Eficacia del tratamiento:</i> - Valores de calcio, PTH, calciuria, fosfaturia cada 4 meses - Radiografías óseas <i>Efectos adversos:</i> - Calcemia, calciuria y PTH. - Ecografía reglada para ver presencia nefrocalcinosis cada 1-5 años <i>Seguimiento multidisciplinar:</i> Nefrólogos, endocrinólogos, ortopedas, cirujanos maxilofaciales, odontólogos, nutricionistas, radiólogos y fisioterapeutas	

En pacientes adultos no está bien establecido el rol del tratamiento y, generalmente se limita a adultos afectados y sintomáticos con dolor óseo,

elevación de la fosfatasa alcalina, pseudofracturas recurrentes o antes de una cirugía ortopédica programada⁹.

Hormona de crecimiento

Dosis mantenidas de hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) han mostrado una mejora en la velocidad de crecimiento y en las concentraciones de fosfato, sin embargo, no hay evidencia clara sobre la eficacia de este tratamiento. Existe la preocupación de que un aumento de la velocidad de crecimiento inducido por la administración de rhGH pueda agravar las deformidades óseas, sobre todo en aquellos pacientes que antes de recibir rhGH ya tienen curvados los huesos de las extremidades inferiores¹⁰.

Hoy en día, no se recomienda el tratamiento de rutina con rhGH en los pacientes afectos de XLH. Los niños con baja estatura probablemente podrían beneficiarse del tratamiento combinado con rhGH, vitamina D y fósforo⁵.

Anticuerpos monoclonales humanizados anti-FGF23

Por último, recientemente disponemos de nuevas terapias dirigidas contra FGF23. Burosumab es un anticuerpo monoclonal (IgG1) totalmente humano dirigido frente a FGF23. Se une a FGF23 e inhibe su actividad por lo que se restablece la reabsorción tubular de fosfato en el riñón y aumenta la producción de $1,25-(OH)_2D_3$.

Existen ensayos clínicos recientes realizados en adultos y niños que avalan el beneficio del empleo de este anticuerpo monoclonal en pacientes con XLH⁹. Se administra subcutánea-

mente cada 2-4 semanas. Se ha visto que el tratamiento con Burosumab produjo mejora en cuanto a las lesiones radiológicas de raquitismo y deformidades óseas, niveles séricos de fosfato, fosfatasa alcalina y $1,25-(OH)_2D_3$, talla, capacidad física para la marcha, síntomas subjetivos de dolor e impotencia funcional.

Todavía no existe evidencia de este fármaco sobre sus efectos a largo plazo en lo que al crecimiento longitudinal se refiere, sin embargo, el efecto de los niveles elevados de FGF23 sobre la talla hace pensar que optimizar sus niveles optimizaría el crecimiento y mejoraría la talla final¹.

Se recomienda iniciar Burosumab en niños mayores de 1 año con: evidencia radiográfica de afectación ósea que no ha respondido al tratamiento convencional, complicaciones o mala tolerancia al tratamiento convencional⁵.

En adultos se podría iniciar tratamiento ante la persistencia de dolores óseos o articulares u osteomalacia que dificulten las actividades diarias, fracturas o pseudofracturas y falta de respuesta o complicaciones secundarias al tratamiento convencional⁵.

SEGUIMIENTO

Y, por último, mostramos un esquema de recomendaciones de seguimiento en los pacientes con XHL¹¹.

Evaluación		Frecuencia			
		1-3 meses	3-6 meses	6-12 meses	Otras frecuencias
Valores laboratorio	Calcio plasmático, PTH, Creatinina, fosfatasa alcalina, fosfato plasmático	Menores 5 años	5-18 años	Adultos	
	Calcio/Creatinina en orina		En todos los pacientes bajo tratamiento		
	25-OH-vitD			En todos los pacientes	
Evaluación antropométrica (peso, talla, distancia intermaleolar, distancia intercondilar)		Menores de 5 años	5-18 años	Adultos	
Hallazgos radiológicos	Radiografías de extremidades inferiores y muñecas para evaluar la extensión de la enfermedad esquelética			6 meses tras inicio tratamiento. Cada 1-2 años en pacientes pediátricos	
	Medición de la edad ósea para evaluar potencial de crecimiento			Cada 1-2 años (pacientes pediátricos con baja estatura)	
	Radiografías de miembros inferiores para evaluar para fracturas, entesopatías				Previo a inicio de tratamiento y cuando sea clínicamente necesario
Otras	Presión arterial			Cada 6 meses en todos los pacientes	
	Ultrasonografía renal				Cada 1-2 años en pacientes bajo tratamiento
	Dental			Cada 6 meses en todos los pacientes	
	Oído				Cuando sea necesario en pacientes mayores de 6 años
	Calidad de vida			Cada 1-2 años	
	Consejo genético				En el momento del diagnóstico, durante la transición a cuidado de adultos, y durante la familia planificación

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Portillo M., Torregrosa J.V. Patologías asociadas a alteraciones de la regulación del FGF23. España. Elsevier España, S.L.U. B5190-2019.
2. Bitzan M., Goodyer P.R. Hypophosphatemic Rickets. *Pediatr Clin North Am* 2019;66:179-207.
3. Fuente R., Gil-Peña H., Claramunt-Taberner D., et al. X-linked hypophosphatemia and growth. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:107-115.
4. Luis Yanes M.I., Marín del Barrio S. Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X: de la clínica al diagnóstico. *Med Clin Monogr* 2018;19:18-22.
5. Haffner D., Emma F., Eastwood D.M., et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nature Reviews* 2019;15:435-55.
6. Linglart A., Blosse-Duplan M., Briot K., et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 2014;3:R13-30.
7. Schutt S.M., Schumacher M., Holterhus P.M., et al. Effect of GH replacement therapy in two male siblings with combined X-linked hypophosphatemia and partial GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2003;149:317-21.
8. Ariceta G. Avances en el tratamiento del raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X: FGF-23, la llave del metabolismo óseo. Tratamiento actual del raquitismo hipofosfatémico y sus limitaciones. *Med Clin Monogr* 2018;19:36-39.
9. Carpenter T.O., Whyte M.P., Imel E.A., et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2018;378:1987-98.
10. Meyerhoff N., Haffner D., Staude H., et al.; Hypophosphatemic Rickets Study Group of the Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie and Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie. Effects of growth hormone treatment on adult height in severely short children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2018;33:447-56.
11. Dahir K., Roberts M.S., Krolczyk S., Simmons J.H. X-Linked Hypophosphatemia: A New Era in Management. *J Endocr Soc* 2020;4:1-15.

Ensayos clínicos en enfermedades renales hereditarias activos en España



DRA. GEMA ARICETA

Jefa del Servicio de Nefrología
Pediátrica. Hospital
Universitario Vall d'Hebron.
Barcelona

DRA. ROSER TORRA

Enfermedades Renales
Hereditarias. Fundació Puigvert.
Barcelona

En los últimos años el número de fármacos en desarrollo para enfermedades renales hereditarias ha crecido exponencialmente. Aunque es alentador, hemos de ser conscientes que no todos ellos llegarán hasta el final. Pero nos complace compartir los ensayos clínicos activos en estos momentos. Cada ensayo tiene unos criterios de inclusión muy estrictos. Esto quiere decir que solo algunos pacientes con esa enfermedad determinada los cumplirán. Si usted padece alguna de estas enfermedades y desea participar en un ensayo clínico debe contactar con su médico para que verifique si cumple criterios y si es así le dirá en qué centros se realizan. Hay que saber que en los ensayos clínicos hay pacientes que toman el fármaco de estudio y otros toman placebo. El objetivo es comparar qué ocurre en unos y otros para valorar la eficacia y seguridad del fármaco. Hay que tener en cuenta que cuando se llega a fases de incluir pacientes, el fármaco ha sido ya probado en sujetos sanos, por lo que el aspecto de la seguridad está razonablemente garantizado.

SÍNDROME DE ALPORT

HERA. Estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad, eficacia, farmacodinámica y farmacocinética de Lademirsén (SAR339375) en inyección subcutánea administrada cada semana en pacientes con Síndrome de Alport.

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO

ALXN1210-TMA-315. Se trata de un ensayo fase 3, aleatorizado y doble ciego, para valorar el uso de Ravulizumab (anti-C5) en pacientes adultos con microangiopatías trombóticas consideradas secundarias:

- Causa autoinmune
- Infección
- Trasplante órgano sólido
- Fármacos
- HTA maligna

COMMUTE (Crovalimab). Ensayo de fase 3, multicéntrico y de brazo único para valorar el uso de Crovalimab (anti-C5) en pacientes adultos y adolescentes con aHUS (síndrome hemolítico urémico atípico).

HIPEROXALURIA PRIMARIA

DCR-PHXC-301: Un estudio abierto para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de la solución DCR-PHXC para inyección (uso subcutáneo) en pacientes con Hiperoxaluria primaria.

DCR-PHXC-204: Estudio abierto de fase 2 para evaluar la seguridad y eficacia de DCR-PHXC en pacientes con Hiperoxaluria primaria tipo 1 o 2 y deterioro renal grave, con o sin diálisis.

DCR-PHXC-203: Estudio multicéntrico abierto de fase 2 para evaluar la seguridad, farmacocinética y eficacia de Nedosiran en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 5 años de edad con Hiperoxaluria primaria y función renal relativamente intacta.

POLQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

FALCON. Ensayo en fase 3 para valorar la eficacia y seguridad de la Bardoxolona metil en pacientes con enfermedad renal poliquística Autosómica Dominante.

POLQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

El ensayo **STAGE-PKD** estudiaba la eficacia y seguridad de Venglustat en la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante. Se interrumpió en junio de 2021 por evidencia de falta de eficacia.

POLQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

GLPG2737-CL-203. Estudio multicéntrico, exploratorio, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia, la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de GLPG2737 administrado por vía oral durante 52 semanas en sujetos con Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD).

ENFERMEDAD DE FABRY

Estudio MODIFY. Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos para determinar la eficacia y la seguridad de Lucerastat en monoterapia oral en adultos con enfermedad de Fabry.

Impacto del COVID-19 en las familias de los pacientes pediátricos trasplantados



**MIREIA FORNER-
PUNTONET Y EUDALD
CASTELL-PANISELLO**

Servicio de Psiquiatría
del Hospital Universitari
Vall d'Hebron

Desde el inicio de la pandemia, el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitari Vall d'Hebron conjuntamente con la Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico, los Servicios de Nefrología Pediátrica, Cardiología Pediátrica y Neumología hemos querido conocer cuál era el impacto psicológico del COVID-19 en las familias de niños, niñas y adolescentes trasplantados de órgano sólido. Es por este motivo que después de la primera ola del COVID-19 iniciamos un estudio transversal para conocer el impacto, la exposición y la vivencia del COVID-19 en las familias de los pacientes trasplantados. Este estudio se ha publicado recientemente en la revista internacional *Journal of Pediatric Psychology* (Forner-Puntonet y Castell-Panisello, et al., 2021).

En una crisis sanitaria como la actual, los pacientes con enfermedad crónica son un grupo de población que puede percibirse como más vulnerable. Delante de la incertidumbre de la pandemia, era esperable que los pa-

Después de la primera ola del COVID-19 iniciamos un estudio transversal para conocer el impacto del COVID-19 en las familias de los pacientes trasplantados

cientes con enfermedad crónica, especialmente aquellos que se encontraban en un estado de inmunosupresión, experimentaran mayor malestar emocional, sobre todo teniendo en cuenta que se disponía de poca información sobre el efecto del coronavirus en distintos estados de salud.

Los resultados del estudio muestran que las familias de los pacientes pediátricos trasplantados de órgano sólido se han expuesto en menor grado al COVID-19 que las familias controles. Las familias de pacientes trasplantados están más acostumbradas a las medidas de prevención como el aislamiento, la mascarilla o el lavado de manos, por lo que se han sabido proteger aún más y mejor que las familias de niños/as y adolescentes no trasplantados. Así mismo, estas familias han intentado exponerse menos probablemente debido a la percepción de mayor vulnerabilidad de su hijo/a trasplantado/a.

En cambio, el impacto emocional del COVID-19 ha sido similar en todas las familias, tanto de casos como controles, mostrando un impacto mayormente negativo con un incremento de los sentimientos de incertidumbre, ansiedad, miedo y un empeoramiento de las rutinas y hábitos de salud. Aun así, las familias destacan algunos elementos positivos de la pandemia, como la posibilidad de pasar más tiempo en familia y sentirse más cohesionados.

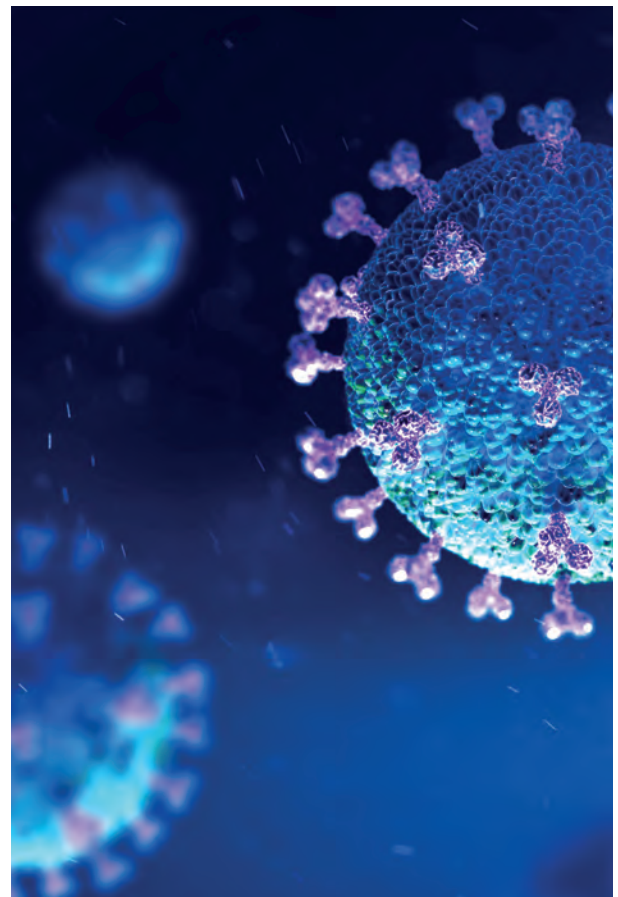
A nivel cualitativo, las familias de los pacientes trasplantados refirieron que el hecho de que la población estuviera obligada a seguir unas medidas de prevención específicas

les hizo sentir más protegidos que de costumbre, se sintieron más comprendidos y disminuyó la percepción de estigmatización hacia su hijo/a.

Las familias de los pacientes pediátricos trasplantados pueden ser modelos positivos para otras familias que pasan por un proceso de trasplante (Programa de Paciente Experto), pero también para la población general. Estas familias pueden hacer importantes contribuciones en relación a cómo gestionar y

adaptarse a la incertidumbre, especialmente en una crisis sanitaria como la actual.

El impacto emocional del COVID-19 ha sido similar en todas las familias





Federación Europea de Enfermedades Renales Genéticas



DANIEL RENAULT

Federación Europea
de Enfermedades
Renales Genéticas

¿Cómo se le ocurrió la idea de crear una Federación Europea de Enfermedades Renales Genéticas y con qué propósito?

La idea surgió primero como la necesidad de avanzar en el marco internacional para federar asociaciones del tipo AIRG. Para representar la voz de los pacientes, podríamos haber creado una asociación internacional, pero el nivel europeo nos pareció el marco más relevante, basado en la observación de una Europa que iba a condicionar cada vez más las políticas de salud.

En 2010, AIRG-Francia me encargó el lanzamiento de esta iniciativa unificadora europea desde el núcleo formado por los AIRG (España-Bélgica-Suiza-Francia).

¿Quiénes son sus fundadores y con cuántos socios empezó?

Comenzamos en 2011 con un grupo formado por los AIRG, y diferentes asociaciones de pacientes nacionales y europeas y este grupo trabajó de manera informal durante 3 años. El proyecto también encontró rápidamente

En 2010, AIRG-Francia me encargó el lanzamiento de esta iniciativa unificadora europea desde el núcleo formado por los AIRG (España-Bélgica-Suiza-Francia)

el apoyo de profesionales de la salud (ESPN y ERA-EDTA).

En 2014, FEDERG se registró oficialmente como Federación Europea en Bélgica.

¿Qué se ha logrado durante estos años?

Reconocimiento adquirido en Europa

El gran logro de esta década es el reconocimiento de FEDERG como socio paciente en Europa para enfermedades renales raras o genéticas.

Podemos distinguir varias áreas de intervención de FEDERG.

Información

FEDERG participa en gran medida en la recopilación y provisión de información para pacientes en la red de referencia ERKnet (<https://patients.erknet.org>).

Desarrollo de capacidades

En particular con el apoyo al desarrollo de asociaciones nacionales. España se ha convertido así en un polo de crecimiento en FEDERG con 4 miembros entre los que se encuentra la asociación renal española ALCER.

Implicación en la investigación

Con el objetivo de ser un socio activo en representación de los pacientes.

Dos importantes proyectos de investigación, financiados por la Unión Europea, movilizaron a FEDERG entre 2015 y 2018: EurenOmics y RD-Connect. EurenOmics tenía como objetivo desarrollar nuevas herramientas científicas para mejorar el diagnóstico, el pronóstico y el

conocimiento del impacto de los tratamientos para los 5 tipos principales de enfermedades renales raras (<https://www.eurenomics.eu>). RD-Connect tenía como objetivo desarrollar y mejorar el rendimiento de las infraestructuras de investigación de enfermedades raras a través del enfoque genómico, registros y biobancos y bases de datos (<https://rd-connect.eu>). FEDERG ha sido miembro del Comité de Ética del Paciente de EurenOmics y miembro del Comité Asesor de Pacientes y del Comité de Ética de RD-Connect.

Desde su creación, FEDERG ha sido convocada periódicamente para apoyar el desarrollo de proyectos en fase de licitación a nivel europeo. También aquí podemos ver avances en diez años, ya que las instituciones que lanzan las convocatorias de proyectos reconocen plenamente el valor añadido de las organizaciones de pacientes en los proyectos de investigación. La participación de los pacientes no solo se ha vuelto obligatoria en las convocatorias de proyectos, sino que también da lugar a una forma de retribución por parte de la organización.

**En 2014,
FEDERG se
registró
oficialmente
como
Federación
Europea en
Bélgica**

Ser la voz de los pacientes

Representando a los pacientes a nivel internacional.

El concepto de “raras pero muchas” se aplica a las enfermedades raras, se estima que 30 millones de personas en Europa padecen una enfermedad rara, hay más de 8.000. Es lo mismo para las enfermedades renales raras, por lo que se estima que existen aproximadamente 600.000 pacientes en Europa afectados.

Contribuir al reconocimiento de enfermedades raras

Desde su creación, FEDERG ha sido miembro de EURORDIS, una alianza no gubernamental europea de asociaciones de pacientes, financiada en gran parte por la Unión Europea. EURORDIS es un actor extremadamente importante en las enfermedades raras en Europa. Le debemos numerosas iniciativas para desarrollar las capacidades de los pacientes, para organizar la atención en Europa, en particular a través de las ERN's. FEDERG se ha beneficiado en numerosas ocasiones del apoyo de EURORDIS para organizar nuestros propios encuentros y para conocer e intercambiar con otras federaciones.

Redes de referencia

La gran participación de FEDERG durante la década ha sido en el establecimiento de las ERN's (Redes Europeas de Enfermedades Raras) y, en particular, de la red dedicada a las enfermedades renales raras ERKnet en la que están asociados 38 centros de nefrología pediátrica y de adultos en 12 países (ver Nephrogen 2017 n° 63). Los miembros de FEDERG han participado en gran medida en la constitución de los subcomités profesionales-pacientes de la red y han invertido mucho en el desarrollo de documentación destinada a los pacientes (<https://www.erknet.org/disease-information>).

El gran logro de esta década es el reconocimiento de FEDERG como socio paciente en Europa para enfermedades renales raras o genéticas

donde no estamos representados.

Así FEDERG se ha convertido en miembro de:

—EKPF (antes CEAPIR), una red que agrupa a 23 asociaciones nacionales de pacientes con enfermedad renal.

—EKHA que reúne a profesionales de la salud, asociaciones de pacientes en torno al riñón.

—RDI (el equivalente mundial de EURORDIS).

Este papel fundamental también consiste en ser cercano y activo con las asociaciones profesionales del sector. Estos últimos, ESPN para la parte pediátrica y ERA-EDTA para la parte adulta, han

Un actor dentro de múltiples redes

Uno de los roles críticos de FEDERG es ser el representante de enfermedades renales raras/genéticas dentro de redes más amplias, con múltiples objetivos: hacer que se escuche la especificidad de nuestros pacientes, amplificar nuestra voz dentro de Europa, confiar en redes más grandes para desarrollar

apoyado la iniciativa FEDERG desde el principio, y nos reciben regularmente en sus congresos. FEDERG también participa en los trabajos de la red KDIGO, cuyo objetivo es desarrollar recomendaciones basadas en el análisis del conocimiento en enfermedad renal.

Este papel fundamental también consiste en ser cercano y activo con las asociaciones profesionales del sector. Estos últimos, ESPN para la parte pediátrica y ERA-EDTA para la parte adulta, han

apoyado la iniciativa FEDERG desde el principio, y nos reciben regularmente en sus congresos. FEDERG también participa en los trabajos de la red KDIGO, cuyo objetivo es desarrollar recomendaciones basadas en el análisis del conocimiento en enfermedad renal.

Este papel fundamental también consiste en ser cercano y activo con las asociaciones profesionales del sector. Estos últimos, ESPN para la parte pediátrica y ERA-EDTA para la parte adulta, han

apoyado la iniciativa FEDERG desde el principio, y nos reciben regularmente en sus congresos. FEDERG también participa en los trabajos de la red KDIGO, cuyo objetivo es desarrollar recomendaciones basadas en el análisis del conocimiento en enfermedad renal.

Este papel fundamental también consiste en ser cercano y activo con las asociaciones profesionales del sector. Estos últimos, ESPN para la parte pediátrica y ERA-EDTA para la parte adulta, han apoyado la iniciativa FEDERG desde el principio, y nos reciben regularmente en sus congresos. FEDERG también participa en los trabajos de la red KDIGO, cuyo objetivo es desarrollar recomendaciones basadas en el análisis del conocimiento en enfermedad renal.

¿Cuáles son los objetivos de esta federación para el futuro?

Desde su creación, FEDERG ha sido convocada periódicamente para apoyar el desarrollo de proyectos en fase de licitación a nivel europeo

Los objetivos de FEDERG se han mantenido inalterados desde su creación: Informar - Desarrollar capacidades - Involucrarse en la investigación - Ser la voz de los pacientes en las políticas de salud.

¿Quién está al frente de esta organización, cuál es su organigrama?

Desde 2020, FEDERG ha sido presidida por Tess Harris (PKD UK), quien es uno de los miembros fundadores. Michel Schenkel es secretario y Daniel Renault es tesorero. Una junta directiva compuesta por representantes elegidos por 3 años es responsable de la gestión de la federación.

En 2021, Federg agrupa a 15 organizaciones:

Selbsthilfe MPGN & aHUS e.V., Alemania
Cistinosis-selbsthilfe, Alemania
AIRG-Bélgica, Bélgica
ASHUA España, España
AIRG-España, España
Asociación Hipofam, España
Federación Nacional Alcer, España
AIRG-France, Francia
Asociación Poliquistosis, Francia
NVN (Asociación Renal), Países Bajos
VKS (cistinosis), Países Bajos
Alport UK, Reino Unido
PKD Charity, Reino Unido

**Se estima que
30 millones
de personas
en Europa
padecen una
enfermedad
rara**

AIRG-Suisse, Suiza

NephcEurope (síndrome nefrótico), Europa

¿Cómo le gustaría que fuera FEDERG en unos años?

Federg está relativamente bien establecido en Europa Occidental, pero al igual que muchas otras federaciones de pacientes, Europa del Este está sub-representada.

Me gustaría ver a FEDERG mejor establecido en la parte oriental de Europa.

¿Por qué las nuevas asociaciones de pacientes querrían formar parte de FEDERG?

Para una asociación, unirse a FEDERG es la garantía de formar parte de un colectivo que considera todas las enfermedades renales raras o genéticas, que reúne y desarrolla las energías de los miembros para hacer oír la voz de los pacientes a nivel europeo. Aislada una asociación para un tipo de enfermedad renal tiene un poder limitado, al unirse a FEDERG se multiplica su capacidad de ser escuchado. La Unión hace la fuerza.

**Hay más
de 8.000
enfermedades
renales raras**



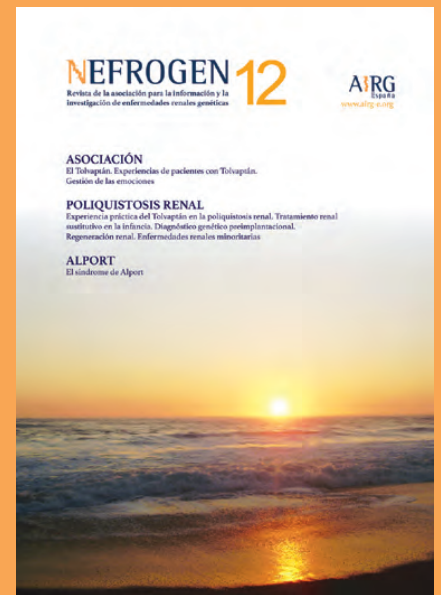
*Miembros que
asistieron a la reunión
celebrada en Barcelona
en octubre de 2019.*

Glosario:

ALCER	Federación Nacional de Asociaciones para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón
CEAPIR	Confédération Européenne des Patients Insuffisants Rénaux
EKHA	European Kidney Health Alliance
EKPF	European Kidney Patients' Federation
ERKnet	European Rare Kidney Diseases Network
ERA-EDTA	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
ERN	European Reference Network
ESPN	European Society for Paediatric Nephrology
EURORDIS	European Organisation for Rare Diseases
FEDERG	Fédération Européenne des associations de patients atteints de maladies Rénales rares ou génétiques
FNAIR	Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MRG	Maladies rénales génétiques
PKD	PolycysticKidneyDisease
RDI	Rare Diseases International

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. 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 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 DONACIÓN

**A 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