

VII

jornada anual de la AIRG España

Durante la 7ª jornada de la AIRG-ESPAÑA (Barcelona, 19 de noviembre de 2011), pudimos asistir a excelentes presentaciones a cargo de expertos en enfermedades hereditarias. En este número de Nefrogen hacemos un resumen de las ponencias presentadas.

Se inició la jornada con una explicación a cargo del **doctor Álvaro Madrid**, del Hospital Materno-infantil de Valle Hebrón (Barcelona) que realizó una exposición didáctica sobre el riñón, explicando su morfología, desarrollo y funcionalidad.



Dr Álvaro Madrid,
Hospital
materno-infantil,
Valle Hebrón
(Barcelona)

Poliquistosis renal autosómica dominante en la infancia

La doctora Gloria Fraga, del Hospital de Sant Pau de Barcelona, explicó la poliquistosis renal autosómica dominante en la infancia.



Dra. Gloria Fraga,
Hospital Sant Pau
(Barcelona)

Explicó sus características, las diferencias entre las formas recesiva y dominante, la importancia de conocer los antecedentes familiares y de como en la infancia el 85% de los casos son asintomáticos y no requieren tratamiento. También habló de la posibilidad del diagnóstico prenatal y neonatal siendo un proceso complejo. Este procedimiento fue comentado en el último número de la revista *Nefrogen* (6).

Comentó la posibilidad de controlar la hipertensión en la infancia, de realizar un seguimiento específicamente ecográfico y que con un diagnóstico claro, los estudios genéticos no aportan nada relevante. Los tratamientos se reducen al control de la hipertensión, a las infecciones de orina y a las litiasis.

Resumió su exposición diciendo que la mayoría de los niños no presentan problemas, sus manifestaciones extrarenales son raras, no requieren demasiadas exploraciones complementarias y que se puede diagnosticar precozmente la hipertensión en aquellos casos excepcionales que la presenten.

Recomendó mantener la esperanza en las investigaciones en curso, procurar no ignorar la enfermedad y que, si bien existen formas precoces, estas son raras y que no hay que crear más enfermedad que la que hay.

Cistinosis y síndrome hemolítico urémico atípico

Posteriormente asistimos a dos excelentes presentaciones del doctor Patrick Niaudet, del Hospital Nècker de París.



Patrick Niaudet,
Hospital Nècker
(París)

En su primera exposición habló de la **Cistinosis**, una afectación genética autosómica recesiva caracterizada por la acumulación de cistina en los lisosomas. Una enfermedad rara que da síntomas a los 3-6 meses del nacimiento, provocando un síndrome de

Fanconi por problemas de reabsorción tubular y que deriva hacia una insuficiencia renal terminal.

Habitualmente son **niños de pelo claro, ojos azules, con diuresis muy abundantes que puede llegar a causar problemas de deshidratación**. Puede asociarse a problemas de retraso en el crecimiento e incluso raquitismo, fotofobia, hipertiroidismo, diabetes, debilidad muscular y encefalopatías.

Es muy importante el diagnóstico precoz, ya que hay tratamiento. El síndrome de Fanconi se diagnostica por la presencia simultánea en orina de glucosa y proteínas. Para confirmar la existencia de una cistinosis se analiza el contenido de cisteína. Es importante realizar un diagnóstico genético de cara a futuros diagnósticos prenatales.

Existe un tratamiento con aporte de cisteamina, que al penetrar en el lisosoma permite la salida de la cistina.

Los inconvenientes son que se ha de administrar cada seis horas y que provoca problemas de olor corporal. El doctor Patrick Niaudet, anunció el ensayo de un fármaco con microcápsulas de liberación más lenta por

lo que podría permitir la dosificación cada doce horas. Habitualmente hay que completar el tratamiento con hormona del crecimiento, la insulina y/o otros tratamientos hormonales en función del grado de afectación.

Para finalizar, comentó la creación de un registro europeo de Cistinosis en base a la plataforma CMAR para enfermedades raras.

En la segunda exposición, el doctor Niaudet nos habló sobre el Síndrome Hemolítico Urémico. Se trata de una afectación que ocurre, habitualmente, en los niños menores a 3 años y se presenta como insuficiencia renal aguda. Aunque también se da en adultos. Además de por el fallo renal agudo, se diagnostica por anemia y por disminución en el recuento de plaquetas. La causa está en la infección por una toxina que libera la bacteria Escherichia Coli. Un 5% de los casos pertenecen a una variante denominada "atípica" que es de origen genético y que afecta a la producción de un complemento implicado en la defensa natural del organismo.

La forma típica, causada por el E. coli (se puede hallar en los productos derivados del ganado bovino y en sus excrementos), se presenta con diarrea y fallo renal que en el 50% de los casos conduce a tratamiento renal sustitutivo. Puede producir complicaciones como necrosis intestinales, diabetes, problemas hepáticos, lesiones cerebrales y problemas cardiacos, aunque en general es de muy buen pronóstico.

La noticia que comunicó el Dr Patrick Niaudet es la aprobación por parte de la FDA de un fármaco, el Eculizumab (Soliris®), de coste elevado pero que se ha demostrado muy eficaz.

La forma atípica puede ser neonatal aunque se puede presentar a cualquier edad incluso en adultos. No presenta diarrea y la recaída es frecuente. Un 50-60% de los afectados presenta insuficiencia renal terminal y puede ser mortal. En los pacientes trasplantados puede ocasionar recidiva. Es muy importante realizar el diagnóstico genético, ya que hay distintos pronósticos en función de las mutaciones. Por ejemplo, cuando la mutación afecta al factor H el pronóstico es malo y supone diálisis o trasplante antes de los 5 años.

El tratamiento convencional es con recambios de plasma de forma precoz que es un procedimiento caro y complicado para niños tan pequeños. En el caso de afectación del factor H, el tratamiento podría ser el trasplante hepatorenal, también de gran riesgo para el paciente.

La noticia que comunicó el Dr Patrick Niaudet es la aprobación por parte de la FDA de un fármaco, el Eculizumab (Soliris®), de coste elevado pero que se ha demostrado muy eficaz.



Novedades terapéuticas en el campo de las enfermedades renales hereditarias

En cuanto a la ponencia de la doctora Roser Torra, de la Fundació Puigvert de Barcelona, se centró en las novedades terapéuticas en el campo de las enfermedades renales hereditarias.



Dra. Roser Torra,
Fundació Puigvert
de Barcelona

En primer lugar habló de la **poliquistosis renal autosómica dominante** (PRAD) cuyos genes causantes, **PKD1** y **PKD2**, fueron identificados en 1984, así como las proteínas asociadas, las poliquistinas 1 y 2, de las cuales se desconoce la función.

La enfermedad se caracteriza por la multiplicidad de alteraciones en la célula poliquística, por la lentitud en su evolución progresiva y exponencial que provoca la desestructuración renal, una prevalencia de 1 afectado cada 800 habitantes y, por la correlación entre edad, volumen y deterioro de la función renal.

Matizó que el genotipo, PKD1 o PKD2, solo afecta al número de quistes, menor en el pkd2, pero no a su tasa de crecimiento.

De los diferentes ensayos en marcha comentó lo siguiente:

- **Tolvaptan.** Este producto neutraliza la acción de la hormona antidiurética, la vasopresina, lo que disminuye el AMP cíclico aumentado en las células quísticas. Los afectados por la PQRAD tienen niveles elevados de vasopresina.

Se conocen ya resultados del estudio piloto con Tolvaptán, realizado con 51 pacientes. Hay diferencias en el volumen renal entre el grupo tratado con Tolvaptan y el grupo de referencia tratado con placebo, pero no tanta en el filtrado glomerular. El estudio mundial sobre 1500 pacientes acabará en marzo de 2012 y se prevé una extensión del mismo para estudiar el efecto prolongado.

De momento se sabe que es un medicamento de vida larga (3 a 20 horas), que apenas tiene efectos adversos (da sed y poliuria, puede alterar la función hepática y elevar el sodio en sangre).

- **Agua.** Se basa en el razonamiento de que si bebemos mucho, la hormona antidiurética deja de funcionar. No hay muchas esperanzas en que sea muy efectivo.
- **Somatostatina.** Funciona tanto para el riñón como para el hígado, ya que baja el AMP cíclico y nivela la secretina. Es un fármaco bastante seguro.

- **Inhibidores de mTOR (Sirolimus y Everolimus):** Son los fármacos utilizados sobretodo en el trasplante renal como inhibidores de la señal de la proliferación.

En el ensayo clínico con el Everolimus se ha comprobado que reduce el crecimiento de los quistes, pero que no frena la insuficiencia renal o incluso la empeora. El Sirolimus se ha comprobado que no es efectivo. Se han descartado ambos por su escaso efecto y alta toxicidad.

- **Triptolide.** Se trata de una hierba china, de la que se sabe que aumenta el calcio intracelular. En estos momentos se está haciendo un estudio en China.
- **Halt.** Es un estudio que investiga los efectos de un buen control de la tensión arterial y el uso de los antihipertensivos IECAS y ARA II sobre el volumen renal.
- **Bosutinib.** Es muy reciente. Se trata de un inhibidor de las cinasas SRC. De momento se sabe que es tóxico y que tiene numerosos efectos secundarios.
- **Estatinas.** Son los fármacos para el tratamiento de la dislipemia. Por ahora su efecto es poco consistente pero inocuo.

Las conclusiones de la charla de la doctora Torra fueron:

- Se ha comprobado que **no es lo mismo la aplicación experimental en ratones que en humanos.**
- Que el control del volumen renal no tiene porqué ser el objetivo primario, ya que lo interesante sería **tratar antes de que crezcan los quistes.**
- Que **el medicamento ideal debería ser poco tóxico** (ya que su uso debería ser desde la infancia y de por vida), de administración **vía oral, que atacase**



Se ha hecho un estudio en la clínica Mayo con 42 pacientes y se ha comprobado que en el primer año hay una disminución de un 5 % en el volumen de los quistes hepáticos, pero que su efecto sobre el riñón es leve.

diferentes dianas actuando también sobre las manifestaciones extrarenales, que tuviera un **efecto medible y de coste bajo.**

A continuación la doctora Torra se refirió a la poliquistosis hepática.

La recomendación genérica es evitar los estrógenos, es decir, los tratamientos hormonales, los anticonceptivos en base a ellos y las estimulaciones ováricas. **Afecta más a las mujeres que a los hombres. También recomienda no consumir cafeína.**

Se puede tratar con omeprazol o con los análogos de la somatostatina.

Las opciones quirúrgicas son:

- Si hay pocos, pincharlos.
- Si afectan a una porción del hígado, una resección parcial, una cirugía compleja que no se practica en España.
- En caso extenso, el trasplante hepático.

Por último se refirió a **la enfermedad de Fabry**, una enfermedad de depósito hereditaria que afecta a todo el organismo por un déficit enzimático (enzima lisosomal: alfa-galactosidasa A). Causa afectación cardiaca, en la sudoración, lesiones cutáneas, produce insuficiencia renal, problemas neurológicos y dolores en las extremidades.

Hoy en día hay dos fármacos que funcionan realizando un reemplazamiento enzimático y que tienen un coste elevado: **Fabrazyme®** y **Replagal®**, pero protegen el corazón, reducen el daño neurológico, frenan el deterioro renal y mejoran la calidad de vida.

Manifestaciones extrarenales de la PQRAD

En otra ponencia la doctora Judith Martins, del Hospital Universitario de Getafe, hizo una exposición sobre las manifestaciones extrarenales de la PQRAD.



Dra. Judith Martins, Hospital Universitario (Getafe)

Caracterizó esta afectación como propia de la edad adulta, sistémica (que afecta a todo el organismo), que afecta en los dos genotipos por igual (PKD1 y PKD2), con una amplia variabilidad intrafamiliar y que la mayoría de los pacientes son asintomáticos.

Hay dos tipos de manifestaciones extrarenales, las quísticas y las no quísticas.

Entre **las quísticas** la predominante son los quistes hepáticos (94%), pero también se da en las vesículas seminales, en el páncreas y en las membranas del cerebro.

Entre las **no quísticas**, que afectan al tejido conectivo, las hay vasculares, cardíacas, diverticulares y hernias.

Quísticas

- **Quistes hepáticos.** Es la más frecuente y afecta a los dos fenotipos. No se ha de confundir con la poliquistosis hepática aislada, ya que es una afectación genética diferente. El grado de afectación suele corresponderse con el renal y se incrementa con la edad, aunque su diagnóstico suele ser posterior. **Su manifestación es mayor en las mujeres, ya que está relacionada con los estrógenos (anticonceptivos, embarazos, menopausia) y el epitelio del quiste es sensible a éstos.** Los quistes suelen proliferar en los conductos biliares.

Suele ser asintomática, aunque en algunos casos produce hepatomegalia, que además de la distensión abdominal, puede complicarse con infecciones hemorrágicas y dar una clínica aguda o crónica. Las roturas agudas de quistes producen dolor abdominal, fiebre, elevación de los leucocitos y en ocasiones anemia, y se diagnostican mediante pruebas de imagen. El tratamiento es antibiótico o drenaje quirúrgico. La afectación crónica produce un efecto masa que provoca dificultad para respirar, plenitud gástrica, reflujo ácido, dolor lumbar irradiado y compresión de venas. No hay tratamiento y el objetivo sería reducir el volumen quístico. Se han de evitar los estrógenos, la cafeína y los fármacos que aumenten el AMP cíclico. En casos complejos se podría valorar cirugías como la fenestración de los quistes, la hepatectomía parcial, el trasplante hepático y el doble trasplante de hígado y riñón. En un futuro tal vez funcionen los análogos de la somatostatina.

- **Quistes en vesículas seminales.** Tienen una prevalencia del 40% y no tienen por qué ser causa de infertilidad.
- **Quistes en las membranas del cerebro.** Son más comunes en la aracnoides que en la duramadre. Son asintomáticas, pudiendo producir excepcionalmente hematomas subdurales, causando cefalea crónica.

En el hígado también puede haber una dilatación del conducto biliar común, produciendo en ocasiones episodios de colangitis (dilatación e infección), la fibrosis hepática congénita, que asociada a la dilatación es llamada síndrome de Caroli.

- **Quistes en el páncreas.** Su prevalencia es del 9%, son asintomáticos y no producen ni pancreatitis, ni tumores.

No quísticas

- **Vasculares.** Se trata de alteraciones de la pared arterial ligadas a ambas mutaciones, ya que hay expresión de la poliquistina en la capa que recubre los vasos sanguíneos. Entre estas alteraciones cabe señalar los aneurismas intracraneales, las dolicoectasias (elongaciones de los vasos), las disecciones de la aorta o de la carótida (rasgados de la pared arterial infrecuentes pero con elevada mortalidad) y los aneurismas coronarios (dilataciones de los vasos del miocardio).
- **Aneurismas intracraneales.** Entre los afectados por la PQRAD, la prevalencia es 3 o 4 veces superior a la de la población general. El riesgo aumenta con la edad y es independiente del sexo. La localización tiene importancia, son peores los de la circulación posterior del cerebro, que los de la anterior. La arteria cerebral media es la más afectada. El aneurisma adelgaza la pared pudiendo llegar a romperse. Suelen ser asintomáticos, y si dan síntomas, es en relación a la compresión de algún área cerebral vecina por isquemia (falta de riego sanguíneo) o por ruptura, lo que genera una hemorragia subaracnoidea.

¿Cómo se reconocen?

Si son **asintomáticos**, el hallazgo suele ser casual en contexto de estudios de imagen, o por rastreo si hay antecedentes familiares. Si son **sintomáticos**, suelen dar síntomas de cefalea, mareos o visión borrosa. El riesgo de ruptura depende de la localización, de su tamaño y de los antecedentes.

No es habitual buscarlos, a menos de que haya antecedentes, en contexto de una cirugía mayor, se pertenezca a una profesión de riesgo (por ejemplo piloto), o en algunos casos por ansiedad y demanda del paciente. La prueba suele ser angioresonancia magnética craneal. El tratamiento depende del tamaño. Si es de pequeño tamaño solo requiere seguimiento. Si es de mayor tamaño puede ser un clipado microvascular, o una embolización endovascular, con una gran reducción de la mortalidad (1 o 2%).

La ruptura tiene una prevalencia de 1/2000 cada año y no guardan relación con la función renal. Respecto a la población general el riesgo es el mismo.

La ruptura se advierte por un dolor de cabeza insoportable y brusco. Sin tratamiento el riesgo de resangrado es de la mitad en seis meses.

- **Cardiacas.** El más habitual es el prolapso de la válvula mitral, que es un reflujo sanguíneo del ventrículo a la aurícula izquierda. También pueden asociarse a la insuficiencia aórtica, el derrame pericárdico y a la hipertrofia ventricular izquierda. Solo se indagan si hay soplos cardiacos en el examen físico.
- **Diverticulares.** Son bolsitas que se forman en la pared del intestino, en el colon y en el duodeno. Producen dolor abdominal cuando se inflaman y pueden perforar la pared del colon si se complican. Son más prevalentes que en la población general.
- **Hernias de la pared abdominal.** Pueden ser inguinales o umbilicales.

En resumen, la doctora Judith Martins concluyó que lo más común son los quistes hepáticos y lo más grave los aneurismas intracraneales, finalizando así su exposición.





Orphanet

Martín Arlés, documentalista científico, explicó las características y uso del portal Orphanet España. Se trata de una base de datos sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos cuyo objetivo es contribuir a la mejora, al tratamiento y al cuidado de los afectados por estas patologías. Se trata de un proyecto público financiado con dinero de la Unión Europea y de los países que colaboran.



Martín Arlés,
Documentalista
científico

Ha sido concebida como una enciclopedia para profesionales y pacientes, con artículos específicos e informes periódicos de la actividad. Incluye también una herramienta de diagnóstico por signo clínico, un directorio de consultorios de referencia, ante la ausencia de centros de referencia, y de laboratorios que realizan pruebas diagnósticas especializados en enfermedades raras. También incluye un apartado de investigación para fomentar las colaboraciones e inventariar los ensayos clínicos para facilitar el reclutamiento de pacientes. Por último, para combatir el aislamiento, un inventario de asociaciones de pacientes.

Orphanet es una institución de origen francés. España se adhirió en 2002, gracias a la labor del doctor Miguel del Campo, genetista del Hospital de Valle Hebrón, Barcelona. En 2010 se asoció con CIBERER, centro de investigación biomédica en red de enfermedades raras en España.

Orphanet la constituyen 36 países europeos más Israel y Marruecos. Está traducido a seis idiomas (inglés, francés, español, alemán, italiano y portugués). Recibe 22.000 visitas diarias de todo el mundo. El proyecto está organizado desde Francia, que es donde está alojada la Web. Desde allí se coordina, supervisa y forma a los equipos de los demás países. Los equipos nacionales constan de documentalistas que recopilan, validan e incluyen lo relevante de su país en la base de datos, y del comité científico, que valida la información. En España actualmente el coordinador nacional es Francesc Palau. El comité científico lo forman 55 profesionales de 30 áreas diferentes, hay dos documentalistas y una gestora. Posteriormente explicó detalladamente la página Web.

Orphanet se constituyó por 36 países europeos traducido en seis idiomas y recibe 22.000 visitas diarias de todo el mundo.

Las enfermedades raras y los centros de referencia

La Sra. Elisa Segarra, del CatSalut, hizo una explicación sobre las enfermedades raras y los centros de referencia. El tema es la creación de los Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) del sistema nacional de salud.



Sra. Elisa Segarra,
CatSalut

Su objeto es garantizar la equidad en el acceso a la atención sanitaria de calidad. Se trata de hacer que algunos centros sanitarios concentren los casos de enfermedades de baja prevalencia convirtiéndolos en centros expertos en procedimientos y técnicas para esa enfermedad. Es una herramienta del Ministerio de Sanidad y política social en colaboración con las áreas de salud de las comunidades autónomas para avanzar en la cohesión del sistema de salud.

Una ley de 2003 capacitó al Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud para que designase los servicios de referencia, su número y ubicación estratégica. En 2006, otra ley estableció el procedimiento por el cual se creó el primer comité formado por representantes de las comunidades autónomas y del ministerio. Este comité propone al Consejo las áreas sobre las que actuar, su priorización y los procedimientos a incluir.

En 2007 se hizo la primera convocatoria para CSUR, en 2009-2010 se acreditó y designó. Se trata de un proceso largo.

Un grupo de expertos es el que prioriza las áreas, seleccionando las patologías de baja prevalencia, raras o con poca experiencia. También elaboran los criterios de designación, la actividad mínima, recursos humanos y físicos, tanto de la especialidad como de las especialidades complementarias. Sus resultados los pasan al comité y este al Consejo presidido por el ministro para que lo apruebe. Si se aprueba entonces son las comunidades autónomas las que abren las convocatorias para que se presenten los centros candidatos.

En este momento de los 47 procedimientos aprobados 35 ya tienen designación CSUR, habiéndose designado 132 centros (para diversificar la oferta geográfica y evitar el desplazamiento excesivo del paciente). En Cataluña hay 27 procesos en 40 centros.

Es muy importante que el paciente salga de su comunidad autónoma perfectamente derivado y bien informado. La solicitud se hace a un único centro y la respuesta es en 15 días.

Por último señaló que en 2012-2013 se abordará el área de nefrología.