

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

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



ATROFIA MUSCULAR (MIOPATÍA) EN LA CISTINOSIS

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

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

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

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

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

CISTEAMINA DE LIBERACIÓN RETARDADA

Dr. R. Dohil

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

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

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

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

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

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

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

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

UN PROFÁRMACO CISTEAMINA PARA MEJORAR EL TRATAMIENTO DE LA CISTINOSIS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PROBLEMAS DE CUMPLIMIENTO CON LA MEDICACIÓN EN CISTINOSIS

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

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

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

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

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

Identificar y asignar un coordinador de salud del paciente

Promover la educación del paciente y el apoyo al tratamiento:

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

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL Y CISTINOSIS NEFROPÁTICA

Dra. Nieves Martín-Begue

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

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

Hipertensión intracraneal y cistinosis nefropática

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

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

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