

# NEFROGEN 17

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

**AIRG**  
España  
[www.airg-e.org](http://www.airg-e.org)

## CONVOCATORIA DE AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES RENALES GENÉTICAS

### NEFRONOPTISIS

Amanda, madre de Hugo. Entrevista

### ENFERMEDADES RENALES GENÉTICAS

Nefronoptisis

Enfermedades mitocondriales

Trasplante renal de donante vivo

Fertilidad y embarazo

Litiasis urinarias de causa genética

Diálisis domiciliaria

Ensayos y avances

Inteligencia artificial en nefrología



# AIRG España

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

La **Asociación para la información y la investigación de las enfermedades renales genéticas (AIRG)** se creó en 2003 con los siguientes objetivos:

- **Informar** sobre todos los aspectos relativos a las enfermedades renales genéticas y sus consecuencias en el organismo y en la vida de los pacientes, teniendo en cuenta los estudios y progresos realizados tanto en España como en el extranjero.
- **Ayudar a los pacientes** y a sus familias ofreciéndoles un lugar de escucha y de apoyo.
- Apoyar, en medida de lo posible, el desarrollo de todo tipo de **investigación** que tenga como finalidad luchar contra las causas y las consecuencias de las enfermedades renales genéticas.

## Comité Científico

### Presidenta:

- Dra. Roser Torra. Fundació Puigvert. Barcelona.

### Miembros:

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

## Junta Directiva

**Presidente:** Marta Roger.

**Vicepresidente:** Lluís Bou.

**Tesorero:** Naval Espasa.

**Secretaría:** Ana Morata.

**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: 2696-7294

## ÍNDICE

EDITORIAL ..... 1

CONVOCATORIA DE AYUDAS  
A LA INVESTIGACIÓN ..... 3

ENTREVISTA  
Amanda, madre de Hugo. Entrevista ..... 8

NEFRONOPTISIS  
PEDRO ARANGO SANCHO ..... 11

ENFERMEDADES MITOCONDRIALES  
TERESA CAVERO, CELIA GONZÁLEZ, HERNANDO TRUJILLO  
I EDUARDO GUTIÉRREZ ..... 15

TRASPLANTE RENAL DE DONANTE  
VIVO  
CARMÉ FACUNDO ..... 21

FERTILIDAD Y EMBARAZO  
DRA. MÓNICA FURLANO ..... 25

LITIASIS URINARIAS DE CAUSA  
GENÉTICA  
MARÍA RAMOS CEBRIÁN ..... 29

DIÁLISIS DOMICILIARIA  
J. EMILIO SÁNCHEZ ÁLVAREZ ..... 39

INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN  
NEFROLOGÍA  
ROSER TORRA ..... 45

## *Seguimos avanzando*

¿Qué quiere decir seguir avanzando en nuestra Asociación?... AYUDAR... AYUDA... dos palabras que envuelven la Asociación.

Ayudar informando, ayudar apoyando y ayudar apoyando al desarrollo de cualquier forma de investigación referente a las enfermedades renales genéticas.

Fieles a este propósito de ayudar, este año hemos creído conveniente hacer un paso más. Gracias a todas las aportaciones que vamos recibiendo hemos decidido convocar dos premios de ayuda a la investigación de nuestras enfermedades. Estamos en un momento que no es sencillo conseguir aportaciones económicas para la Asociación, pero tampoco son fáciles de conseguir para las personas que dedican su tiempo a la investigación.

Podemos ayudar y seguir avanzando gracias a la colaboración voluntaria y desinteresada de las personas que trabajan para la Asociación y que año tras año hacen posible que la Asociación avance. Asistiendo también a las jornadas de las otras asociaciones de AIRG y procurando estar al día de los avances que se van consiguiendo con las investigaciones.

Y seguimos avanzando gracias a todos los médicos que, con la aportación desinteresada de sus artículos, nos mantienen informados, ayudan a que sea posible editar cada año nuestra revista y que podamos hacer unas Jornadas de Información para todos nuestros socios.

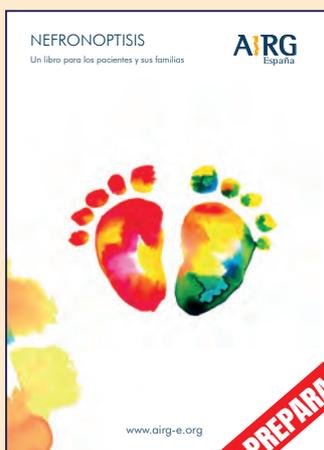
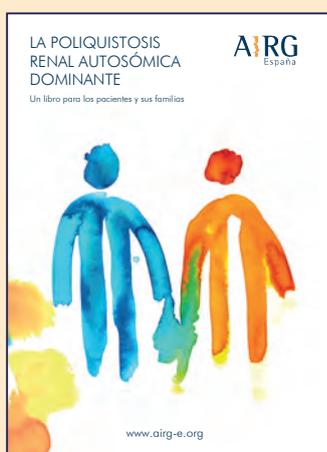
Este año tendremos nuestra Jornada presencial el día 13 de enero en el Auditorio de Novartis, en la Gran Vía de les Corts Catalanes, Barcelona. Esperamos contar con vuestra presencia, poder compartir este encuentro con todos vosotros y poder conversar tranquilamente sobre vuestras inquietudes.



**Marta Roger**  
Presidenta de AIRG-E

# LIBROS EDITADOS POR AIRG 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](http://www.airg-e.org)

**PARA SOLICITAR LA EDICIÓN EN PAPEL**

enviar un correo a: [secretaria@airg-e.org](mailto: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)**

# CONVOCATORIA DE AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES RENALES GENÉTICAS

El jurado, formado por 8 nefrólogos distribuidos en todo el territorio español, no vinculados a ninguno de los proyectos presentados, ha premiado:

## PRIMER PREMIO

**Contribución de la microbiota intestinal en la progresión del daño renal de pacientes con hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis.**

GEMA ARICETA ARAOLA  
Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR)  
Hospital General Universitari Vall d'Hebron  
Barcelona

## SEGUNDO PREMIO

**Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico de pacientes con mutación del gen HNF1B para caracterización clínica y genética de la enfermedad asociada.**

Investigador principal  
BEATRIZ REDONDO NAVARRO  
Hospital Universitario de Cruces  
Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces  
Bizkaia

## PRIMERA CONVOCATORIA DE AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN BÁSICA, CLÍNICA O TRASLACIONAL EN ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS

En AIRG-España hemos estrenado la Primera Convocatoria de Ayudas a la Investigación en Enfermedades Renales Hereditarias con mucha ilusión y el orgullo de contar con la participación de 6 proyectos seleccionados en la primera fase. Dos de estos 6 proyectos han recibido una ayuda de 10.000 € cada uno.

El jurado formado por 8 nefrólogos distribuidos en todo el territorio español, no vinculados a ninguno de los proyectos presentados, ha valorado y puntuado los proyectos en función de su criterio.

Resumen de los proyectos participantes y seleccionados en la primera fase:

### **Alpha 2-macroglobulina y RAB5A como nuevas dianas terapéuticas en cistinosis nefropática**

La cistinosis nefropática es una enfermedad metabólica autosómica recesiva rara que se caracteriza por la acumulación de cristales de cistina en los lisosomas y provoca daño renal terminal y ceguera en pacientes en menos de diez años. Actualmente no existe cura y el único tratamiento es el aminotiol reactivo cisteamina, un tratamiento simplemente paliativo del que dependen los pacientes de por vida.

Nuestra hipótesis es que A2MG y RAB5A son nuevas dianas terapéuticas potenciales ya que se encuentran aumentadas en pacientes con cistinosis nefropática en comparación a sus progenitores sanos y el aumento es revertido por la acción de la cisteamina. La disminución de estas proteínas provocará cambios en el fenotipo cistinótico de las células, concretamente los niveles de cistina intralisosomal y provocará además cambios en los mecanismos moleculares subyacentes a la enfermedad como excesiva autofagia y producción de especies reactivas de oxígeno.

### **Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico de pacientes con mutación del gen HNF1B para caracterización clínica y genética de la enfermedad asociada**

La enfermedad asociada a las mutaciones del gen HNF1B es muy heterogénea debido a la expresión del gen en varios tejidos (páncreas, hígado, riñón, aparato reproductor), y puede no haber antecedentes familiares por la existencia de mutaciones de novo en un 50% de los casos. Se desconoce la prevalencia de la enfermedad a nivel mundial y la experiencia se limita a series de casos y la atención de los pacientes es fragmentada, detectándose la enfermedad después de muchos años de seguimiento de varios especialistas. En otros países (Alemania o Francia) existen registros nacionales, recogiendo datos principalmente desde el punto de vista renal y endocrinológico.

Los objetivos son:

- Describir la prevalencia de la enfermedad a nivel nacional
- Analizar el fenotipo asociado a cada mutación
- Investigar la correlación entre genotipo-fenotipo de la enfermedad

### **Impacto psicológico de la transmisión de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante**

La poliquistosis renal autosómica dominante es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. En la última década se han estudiado las consecuencias que la enfermedad tiene en las personas afectadas, en forma de depresión, ansiedad, actitud frente a la progresión, carga de trabajo y calidad de vida, pero no ha sido analizado el impacto psicológico que la transmisión causa entre progenitores y descendientes.

### **Contribución de la microbiota intestinal en la progresión del daño renal de pacientes con hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis**

La HFHNC constituye una enfermedad rara, severa e incapacitante, con gran impacto en el individuo que la padece por la progresión inexorable al fallo renal terminal. Dadas las evidencias descritas en la literatura científica acerca de la existencia de una conexión fisiopatológica entre la disfunción intestinal y la disfunción renal en enfermedad crónica renal, nuestra hipótesis consiste en que los pacientes con hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis presentan una microbiota intestinal disbiótica que produce, en consecuencia, un déficit de ácidos grasos de cadena corta y/o un aumento de toxinas urémicas. Dichas alteraciones en el perfil metabólico asociado a las bacterias intestinales explicarían la existencia de distintos perfiles de evolución clínica, incluso en pacientes afectos con la misma mutación. Por tanto, estrategias terapéuticas enfocadas a la restitución de la homeostasis metabólica intestinal podrían contribuir a ralentizar o detener la progresión de la insuficiencia renal en estos pacientes.

Este proyecto pretende proporcionar nuevos biomarcadores de progresión de la enfermedad basados en la microbiota intestinal, que contribuirán no sólo a entender mejor los factores implicados en la evolución del daño renal sino que también enriquecerán el potencial terapéutico de una patología actualmente huérfana siendo potencialmente extensibles a otras tubulopatías hereditarias minoritarias.

### **Búsqueda de factores de riesgo renal y cardiovascular en población pediátrica con Poliquistosis Renal Autosómica Dominante**

La Poliquistosis Renal Autosómica Dominante es una enfermedad con gran impacto social.

La función renal glomerular de los pacientes con PQRAD se mantiene dentro de parámetros normales durante décadas, a pesar de la continua destrucción del parénquima renal y el agrandamiento masivo de los riñones, debido a la hiperfiltración compensatoria de los glomérulos restantes. En cambio, la hipertensión arterial (HTA) ocurre en el 70% de los pacientes, generalmente antes de que ocurra el deterioro de la función renal, y se relaciona con la progresión del mismo.

Clásicamente, se ha considerado que la población pediátrica permanece asintomática, con excepción de las formas de comienzo muy precoz (VEO), siendo poco frecuentes las manifestaciones extrarrenales. No obstante, en series pediátricas amplias se ha descrito la aparición de HTA en el 20-30 %, hematuria macroscópica en el 17 %, dolor lumbar en el 16 % y proteinuria patológica en el 28 % de los niños afectados. Otros síntomas frecuentes en niños son la aparición de masa renal, nefromegalia, infección urinaria y litiasis renal.

Aunque actualmente existe controversia sobre la necesidad de estudiar a niños asintomáticos de progenitores afectados, dada la ausencia de aprobación en población pediátrica de un tratamiento dirigido a la patogenia de la formación de los quistes y eficaz para retrasar la progresión de la enfermedad, resulta necesario un diagnóstico precoz de la HTA mediante MAPA para retrasar la progresión del daño renal en ese grupo de pacientes.

Los objetivos principales de este trabajo son analizar en población pediátrica con PQRAD posibles factores de riesgo cardiovascular y renal, analizando la interrelación entre factores clínicos, genéticos, volumen renal, valores de PA clínica y en la MAPA, espesor tabique interventricular y grosor íntima-media y parámetros analíticos (incluyendo valoración del manejo renal del agua, determinación de cistatina C, vasopresina, copeptina y FGF23 intacto).

### **Estudio sobre planificación familiar, fertilidad y reproducción en Poliquistosis Renal Autosómica Dominante**

El presente proyecto pretende profundizar el estudio sobre planificación familiar, fertilidad, reproducción y terapia hormonal en individuos con PQRAD, debido a la falta de información actualizada sobre el tema.

La Fundació Puigvert desde hace casi 20 años, es un centro especializado y de referencia en ERH, que trabaja de forma multidisciplinar con profesionales del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en las ERH, entre ellas la PQRAD.

Los objetivos de este proyecto son:

- 1) Estudiar el volumen hepático y el efecto de las terapias hormonales (estrógenos/progesterona) en pacientes con PQRAD para guiar el uso de dichos fármacos;
- 2) Estudiar el objetivo de presión arterial y el riesgo de preeclampsia en embarazadas con PQRAD, estudiar el valor de biomarcadores para determinar el riesgo de preeclampsia en esta población;
- 3) Analizar las complicaciones y tratamientos de las crisis quísticas durante el embarazo;
- 4) Determinar el impacto del estudio de aneurismas intracraneales durante y antes del embarazo;
- 5) Analizar la implementación y resultados de las distintas opciones reproductivas (causas de aceptación o de declinación, niveles reserva ovárica y edad de las pacientes, etc.).

← → ↻ 🏠 airg-e.org ☆ 🔔

**AIRG** España Asociación para la información y la investigación de las enfermedades renales genéticas. HOME AIRG-E ENFERMEDADES NEFROGEN JORNADAS NOTICIAS CONTACTO



**AIRG-E**  
Bienvenidos

Bienvenido a airg-e Bienvenido a nuestra página

## ¡ESTAMOS EN YOUTUBE!

Con las ponencias de nuestras Jornadas y los Webinars

Y en nuestra página web

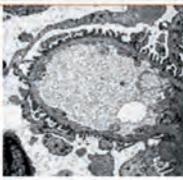
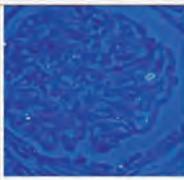
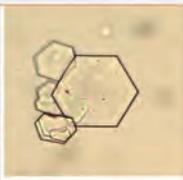
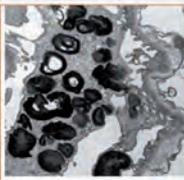
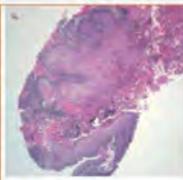
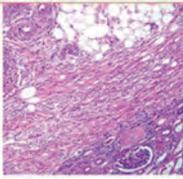
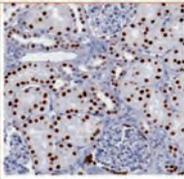
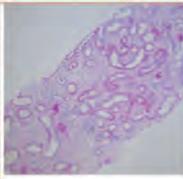
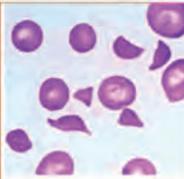
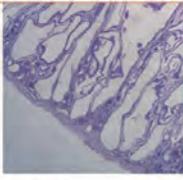
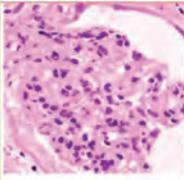
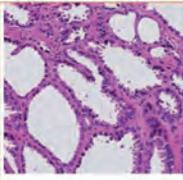
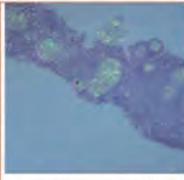
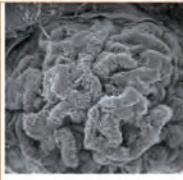
<https://www.airg-e.org>

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**

---

**AIRG** España HOME AIRG-E NEFROGEN **ENFERMEDADES** JORNADAS NOTICIAS FAQs CONTACTO

 <b>ALPORT</b>	 <b>CISTINOSIS</b>	 <b>CISTINURIA</b>	 <b>FABRY</b>	 <b>HIPOMAGNESEMIA</b>
 <b>ESCLEROSIS TUBEROSA</b>	 <b>HN1fb</b>	 <b>NEFRONOPTISIS</b>	 <b>SHUa</b>	 <b>POLIQUISTOSIS DOMINANTE</b>
 <b>POLIQUISTOSIS RECESIVA</b>	 <b>SÍNDROME NEFRÓTICO</b>	 <b>NEFROPATÍA INTERSTICIAL A. D.</b>	 <b>OTRAS ENFERMEDADES</b>	 <b>CUIDADO RENAL</b>

# NEFRONOPTISIS



## LEIRE MADARIAGA DOMÍNGUEZ

Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces.  
Departamento de Pediatría. Universidad el País  
Vasco UPV/EHU. IIS Biocruces-Bizkaia

La Nefronoptisis es una enfermedad hereditaria que se debe a alteraciones en los genes que codifican diferentes componentes de una estructura muy importante para el funcionamiento general

celular: el cilio primario. Estas alteraciones producen de forma variable anomalías en diferentes órganos, especialmente el riñón, el hígado, el cerebro y el ojo. Concretamente a nivel renal da lugar a una insuficiencia renal crónica progresiva, con tendencia a la poliuria (orinar excesivo volumen para la edad y tamaño corporal) y generalmente sin presen-

cia de sangre ni proteínas en la orina. A pesar de que es una enfermedad renal rara, es una de las principales causas genéticas de enfermedad renal crónica avanzada en la infancia.

En la Nefronoptisis la insuficiencia renal aparece habitualmente en las primeras dos décadas de la vida, frecuentemente ya durante la infancia, y es la manifestación clínica habitualmente más grave. Estos niños suelen requerir una técnica de reemplazo renal (diálisis o trasplante renal) de forma bastante rápida desde el inicio de los síntomas. Se trata de una enfermedad genética de tipo autosómico recesiva en la mayoría de los casos, es decir, los padres son portadores asintomáticos, y tienen un 25% de riesgo de tener hijos enfermos de nefronoptisis.

Hugo tiene una Nefronoptisis por mutaciones en el gen *NPHP1*, que es la forma más frecuente de Nefronoptisis. Hugo tiene ahora 8 años y su enfermedad se descubrió a los 4-5 años tras el hallazgo casual una insuficiencia renal en un análisis realizado por otro motivo. En el plazo de unos meses, Hugo entrará en lista de espera de trasplante renal para recibir un riñón nuevo que le permita superar la insuficiencia renal grave que ahora sufre.

Hablamos con él y con Amanda, su madre, para que nos cuenten su experiencia.

### ■ ¿Cuándo y cómo empezó todo?

**AMANDA:** Yo no sabía lo que era esta enfermedad, no sabía lo que suponía, pero ya desde pequeño sí que le noté que no era como los demás niños, tanto en la cantidad de agua que él bebía y demandaba, como en el pis que hacía; el desarrollo motriz le costó mucho más que al resto, el hablar, caminar, gatear... iba con bastante más retraso que un niño de su edad. Esos son los primeros síntomas que noté.

**HUGO:** Yo no me acuerdo de nada porque no me acuerdo de cuando era pequeño. Recuerdo

Se trata de una enfermedad genética de tipo autosómico recesiva en la mayoría de los casos

CONVERSAMOS CON...

# Amanda, madre de Hugo



que hacía mucho pis de pequeño, pero era una cosa normal para mí.

## ■ ¿Conocíais la enfermedad? ¿Dónde buscasteis información o apoyo al inicio?

**AMANDA:** No, no tenía ni idea. No busqué nada de información en internet porque yo soy mucho de preguntar y le masacré a preguntas a mi doctor, y de esta manera me fui informando. No quise buscar en internet ni tampoco en asociaciones de pacientes.

**HUGO:** Yo no conozco la enfermedad que tengo, pero sé que me hace beber mucha agua. (Amanda responde que él sabe todo, que sabe que no le funcionan los riñones y le van a poner uno nuevo. Conoce todo el proceso y lo tiene aceptado. Hugo asiente).

## ■ Con este desconocimiento, ¿cómo se afronta el diagnóstico de la Nefronoptisis?

**AMANDA:** Lo afronté perfectamente, porque aunque sé que es una enfermedad muy grave, que vas a necesitar un trasplante, a mí me calmó que tiene cura. Él iba a estar bien con su medicación, no iba a sufrir, iba a ser un niño normal, y si no hay complicaciones llegará a ser viejo, y eso es lo que me interesaba. Lo que pase por el medio, pasará.

## ■ ¿Te preocupaba que Hugo fuera a tener una vida normal, como el resto de los niños de su edad?

**AMANDA:** No me preocupa porque yo confío en él. Es un niño fuerte, y cuando peor ha estado antes de diagnosticarle la enfermedad, ha hecho también una vida normal.

## ■ ¿Qué es lo que resulta más difícil de llevar de la enfermedad?

**AMANDA:** Nada. La perspectiva del trasplante me da más miedo por cómo él lo pase, nada más. La enfermedad no me da miedo, porque después de lo que he pasado (fallecimiento de mi marido), si no es muerte se puede hacer de todo, tiene solución.

## ■ ¿Cómo ha sido la evolución de la enfermedad desde que os la diagnosticaron?

**AMANDA:** Fenomenal. Tengo que decir que toda la información de todo el proceso me la han dado recientemente, porque al inicio yo sí que sabía lo que tenía, pero tampoco alcancé a saber muchas más cosas sobre el futuro de la enfermedad. Me dijeron que me lo explicarían en el centro donde se iba a realizar el trasplante renal cuando llegara el momento. Ahora es cuando yo he empezado a conocer toda la enfermedad, cómo va, lo que puedes esperar... Hugo para mí siempre ha sido un niño normal, incluso ahora que cuando venimos cada mes y tenemos que ajustar la medicación, él siempre está bien.

## ■ ¿Cómo se lleva la enfermedad a nivel familiar?

**AMANDA:** Se lleva bien, está normalizado. Con su hermana pequeña no hay problema. Ella lo conoce, pero aún es pequeña y no se entera. No se enteró del fallecimiento de mi marido tampoco. Es consciente pero no llega a sufrir. Lo de Hugo le va a costar cuando él esté aquí en el trasplante, pero de momento no es consciente 100%.

# REVISTA NEFROGEN

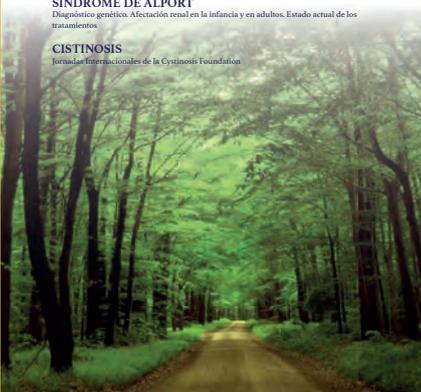
**NEFROGEN 11**  [www.airg-e.org](http://www.airg-e.org)

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

**POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE**  
Diagnóstico. Progresión de la enfermedad. Manifestaciones hepáticas. Manejo de las crisis. Importancia de la dieta. Trasplante.

**SÍNDROME DE ALPORT**  
Diagnóstico genético. Afectación renal en la infancia y en adultos. Estado actual de los tratamientos.

**CISTINOSIS**  
Jornadas Internacionales de la Cystinosis Foundation



**NEFROGEN 12**  [www.airg-e.org](http://www.airg-e.org)

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

**ASOCIACIÓN**  
El Tolvaptán. Experiencias de pacientes con Tolvaptán. Gestión de las emociones.

**POLIQUISTOSIS RENAL**  
Experiencia práctica del Tolvaptán en la poliquistosis renal. Tratamiento renal sustitutivo en la infancia. Diagnóstico genético preimplantacional. Regeneración renal. Enfermedades renales minoritarias.

**ALPORT**  
El síndrome de Alport



**NEFROGEN 13**  [www.airg-e.org](http://www.airg-e.org)

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

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

**CISTINOSIS**  
¿Qué es la Cistinosis? Entrevista.

**ENFERMEDADES RENALES GENÉTICAS**  
El Consejo Genético en las Enfermedades Renales Hereditarias. Tratamiento de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante con Tolvaptán en España. Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante. Esclerosis Tuberosa. Síndrome de Bartter. Síndrome de Alport: patogénesis y aspectos a considerar en el trasplante renal.



**NEFROGEN 14**  [www.airg-e.org](http://www.airg-e.org)

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

**ASOCIACIÓN**  
Trasplante hepatorrenal. La experiencia de dos de nuestras asociadas. La metáfora del jardín, una forma de ayudarnos a situarnos delante de la enfermedad.

**SÍNDROME DE ALPORT**  
¿Qué es el Síndrome de Alport? Entrevista

**ENFERMEDADES RENALES GENÉTICAS**  
Impacto de la pandemia COVID-19 en paciente con enfermedad renal. Poliquistosis renal autosómica recesiva. Tengo un donante, pero no es compatible... ¿Debería que empezar diálisis? Guía de poliquistosis renal autosómica dominante para pacientes. Hiperoxaluria primaria tipo I. Ejemplo de enfermedad ultra rara.



**NEFROGEN 15**  [www.airg-e.org](http://www.airg-e.org)

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

**ASOCIACIÓN**  
Un momento casi mágico

**HIPOMAGNESEMIA**  
Hipomagnesemia familiar. Entrevista a Susana, madre de un niño con HPHNC

**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. Ragagismo Hipofosfatémico (XLIH). Ensayos clínicos en enfermedades renales hereditarias activos en España. Impacto del COVID-19 en las familias de los pacientes pediátricos trasplantados. FEDERIG - Federación Europea de Enfermedades Renales Genéticas



**NEFROGEN 16**  [www.airg-e.org](http://www.airg-e.org)

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

**ASOCIACIÓN**  
Dos hermanas con síndrome de Alport autosómico recesivo

**DIABETES INSÍPIDA NEFROGENICA**  
Dieta, madre de Ilur Labarta Adxue. Entrevista

**BIENESTAR EMOCIONAL Y SALUD**  
Ejercicio en la enfermedad renal crónica

**ENFERMEDADES RENALES GENÉTICAS**  
Importancia de un programa de transición de nefrología pediátrica en enfermedades hereditarias. Tubulopatías renales hereditarias. Resumen de las EASL. Guía de práctica clínica sobre el tratamiento de las enfermedades hepáticas quísticas. Journal of Hepatology 2024

**WEBINARS**  
¿Qué es la Diálisis Renal? Un nuevo programa de transición de paciente pediátrico a adulto. Relación entre los microorganismos y los humanos. Lo que se debe saber de los ensayos clínicos. ¿Qué es el síndrome de Alport?



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

También nos puedes encontrar en:  
Web: [www.airg-e.org](http://www.airg-e.org)  
E-mail: [info@airg-e.org](mailto:info@airg-e.org)  
Tel.: 690 302 872



## NEFRONOPTISIS

Una de las causas más frecuentes de enfermedad renal crónica con necesidad de trasplante renal o inicio de diálisis en las primeras dos décadas de la vida



**Pedro Arango Sancho**

Servicio de Nefrología y  
Trasplante Renal Infantil  
Hospital Sant Joan de Déu  
Esplugues de Llobregat. Barcelona

Bajo el término de nefronoptisis o ciliopatías (enfermedades de los cilios) relacionadas con la nefronoptisis se encuentra un grupo de enfermedades quísticas renales con características comunes asociadas o no a manifestaciones en otros órganos del cuerpo. A pesar de ser enfermedades poco comunes (1-2 cada 100.000 recién nacidos), se sitúan entre las causas más frecuentes de enfermedad renal crónica con necesidad de trasplante renal o inicio de diálisis (enfermedad renal terminal) en las primeras dos décadas de la vida (2,4-15%), siendo la causa más habitual en menores de 3 años.

Para entender en qué se basan las alteraciones presentes en estas enfermedades hay que conocer unos elementos que conforman y desarrollan el sistema de andamiaje (el esqueleto) de la célula y que están relacionados con su causa: el centrosoma y los centriolos. Estos, por una parte, organizan todos los componentes dentro de la célula y determinan la localización en la que deben estar ayudando a que la célula mantenga la forma y orientación adecuada (polarización celular) y, por otra parte, ayudan a crear las estructuras más íntimamente implicadas en

la enfermedad, los cilios. Estos cilios son estructuras, a veces móviles y a veces fijas, que emergen a modo de pelos desde la superficie de las células y cumplen funciones tan importantes como la movilización de secreciones o actuando como receptores en órganos y sistemas que avisan al cuerpo de cambios que debe realizar para adaptarse a diversas situaciones. Al ser estos sistemas ubicuos dentro del organismo cualquier alteración genética que dificulte la formación de alguno de sus componentes podrá dar lugar a la enfermedad.

Debido a que la intensidad y precocidad de la afectación dependerá de los componentes del sistema afectos, cuando clasificamos la nefronoptosis lo hacemos en base a tres tipos de presentación que se diferencian por la edad de aparición de la enfermedad renal terminal: Infantil (al año de vida), juvenil (a los 13 años) y del adolescente (a los 19 años), siendo la juvenil la forma más frecuente. Habitualmente (35-50%) suelen estar presentes antecedentes de la enfermedad en algún familiar, aunque para que una persona se encuentre afectada no basta con esto, sino que es necesario que sus dos progenitores sean portadores sanos de la enfermedad (este tipo de herencia se denomina autosómica recesiva) o que se genere una alteración genética nueva completa en el paciente a pesar de que no exista ningún familiar previamente implicado.

El órgano más frecuentemente afectado es el riñón y, a pesar de ser una enfermedad con aparición de quistes, estos solo ocurren a este nivel y pueden no ser visibles hasta estadios muy avanzados de la enfermedad, dificultando el diagnóstico. Lo que sí es un factor común en todos los pacientes es el de-

sarrollo de una alteración crónica de una parte del riñón encargada de concentrar adecuadamente la orina y evitar la pérdida excesiva no solo de agua sino también en muchas ocasiones de otras sustancias necesarias para el correcto funcionamiento del organismo, como el sodio.

Aunque lo más habitual es que la enfermedad quede limitada al riñón, una peculiaridad en la nefronoptosis es la posibilidad (10-20%) de afectación de múltiples órganos (80% en la forma infantil). Estas manifestaciones pueden presentarse, además, formando parte de distintas asociaciones que dan lugar a síndromes característicos bien definidos (como el Síndrome de Joubert o el de Mainzer-Saldino, entre otros). Los órganos más frecuentemente afectados serán: hígado, ojo, cerebro, hueso y corazón, junto a la posible asociación con una situación en la que nuestros órganos se encuentran en el lado contrario al que deberían estar (situs inversus). Esta asociación con afectación multisistémica obliga a una evaluación completa de todos los posibles órganos implicados ante cualquier sospecha de nefronoptosis.

A nivel general, los primeros síntomas son habitualmente leves e insidiosos (salvo en la forma infantil). Estos consisten en un aumento de la cantidad de orina (poliuria) y de la necesidad de ingesta de líquidos (polidipsia) que interrumpe en muchas ocasiones el sueño (ingesta regular de líquidos en la noche o necesidad de levantarse de la cama a orinar). Junto a ellas pueden presentarse escapes urinarios nocturnos en pacientes que ya habían conseguido ser continentes (enuresis nocturna). La anemia y sus síntomas asociados de palidez o cansancio pueden ser otra manifestación inicial.

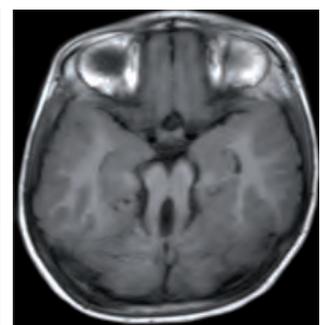
Posteriormente, y en un tiempo variable según la forma de presentación, se irán desarrollando los síntomas y signos habituales de un daño renal avanzado como el retraso en el crecimiento o el cansancio

	NPHP INFANTIL (forma más severa)	NPHP JUVENIL (forma más común)	NPHP ADOLESCENTE
<b>Gen principal</b>	<b>NPHP 2</b>	<b>NPHP 1</b>	<b>NPHP 3</b>
<b>Edad de desarrollo de ERCT</b>	1-3 años (media de 1 año)	13 años de media	4-37 años (media de 19 años)
<b>Presentación</b>	Incluso prenatal (Oligoamnios y anomalías renales ecográficas -22 56-)	4-6 años (Poliuria, polidipsia, retraso crecimiento y a veces enuresis primaria)	Poliuria y polidipsia más tardía
<b>Hipertensión</b>	Severa	No	No
<b>Manifestaciones extrarrenales</b>	<b>80%</b> (Situs inversus, retinitis pigmentaria, 50% hepáticas, 20% defectos septales o valvulares cardiacos y 18% infecciones bronquiales recurrentes)	10-20%	10-20%
<b>Tamaño renal</b>	Variable (de aumentado a pequeño)	Normal o levemente disminuido	Normal o levemente disminuido
<b>Aspecto renal (ecografía)</b>	Hiperrecogenicidad cortical ± quistes	Hiperrecogenicidad y pérdida de diferenciación corticomedular ± quistes	Hiperrecogenicidad y pérdida de diferenciación corticomedular ± quistes

Diferencias entre las principales formas de NPHP (infantil, juvenil y del adolescente)



Epifisis "en cono".  
Síndrome de Mainzer-Saldino



"Signo del diente de molar".  
Síndrome de Joubert



Principales síndromes asociados a nefronoptosis

excesivo, típicamente sin aumento de las cifras de presión arterial (salvo en la forma infantil que cursa con una hipertensión marcada). En raras ocasiones puede también presentarse en combinación a otra afectación renal que consiste en una pérdida muy llamativa de proteínas en la orina junto a hinchazón corporal generalizada que llamamos síndrome nefrótico. A pesar de la posibilidad de presentarse con todas estas manifestaciones iniciales, la mayoría de las veces el diagnóstico (debido a su inicio insidioso) se lleva a cabo por el hallazgo accidental de la alteración renal en una analítica habitualmente solicitada por otro motivo.

A pesar de que las alteraciones clínicas y las pruebas analíticas y de imagen (como la ecografía renal) pueden ser suficientes, el diagnóstico debe confirmarse siempre mediante la realización de un estudio genético. Cabe destacar que, incluso con los marcados avances en este campo en los últimos años y el constante descubrimiento de nuevos genes implicados en la enfermedad, en hasta un 30% de los pacientes con nefronoptosis aún no se identifican mutaciones genéticas responsables mediante estos estudios. Esto es debido a que en el momento actual aún no conocemos todos los genes implicados en estas enfermedades a pesar de que se hayan

detectado más de 20 genes, siendo el más común de todos ellos el NPHP1 (20%).

Y en último lugar, queda mucho camino por recorrer en lo que se refiere al tratamiento de estas enfermedades, ya que hoy en día no existe un tratamiento específico. El manejo actual es el de los síntomas y complicaciones asociadas a la enfermedad renal: prevenir situaciones de deshidratación, tratar la anemia cuando aparezca y promover un crecimiento adecuado, a veces incluso mediante el uso de hormona de crecimiento.

Pero la ausencia de un tratamiento específico es seguramente una situación con fecha de caducidad, ya que cada vez hay más estudios de investigación con modelos animales de la enfermedad (ratos) donde se ha descrito la posible utilidad de fármacos como el anta-

gonista del receptor de vasopresina V2 OPC3126 o la roscovitina, aunque su uso aún no se haya podido llevar a cabo en la práctica clínica habitual.

## El diagnóstico debe confirmarse siempre mediante la realización de un estudio genético

Dentro de la realidad actual, cuando se desarrolla la esperable enfermedad renal terminal, la terapia renal sustitutiva preferida es el trasplante renal, con resultados documentados excelentes. No se ha descrito ningún caso de recurrencia de la enfermedad en el riñón trasplantado, con mejores resultados tras el mismo incluso que en la población pediátrica general trasplantada por otra causa.

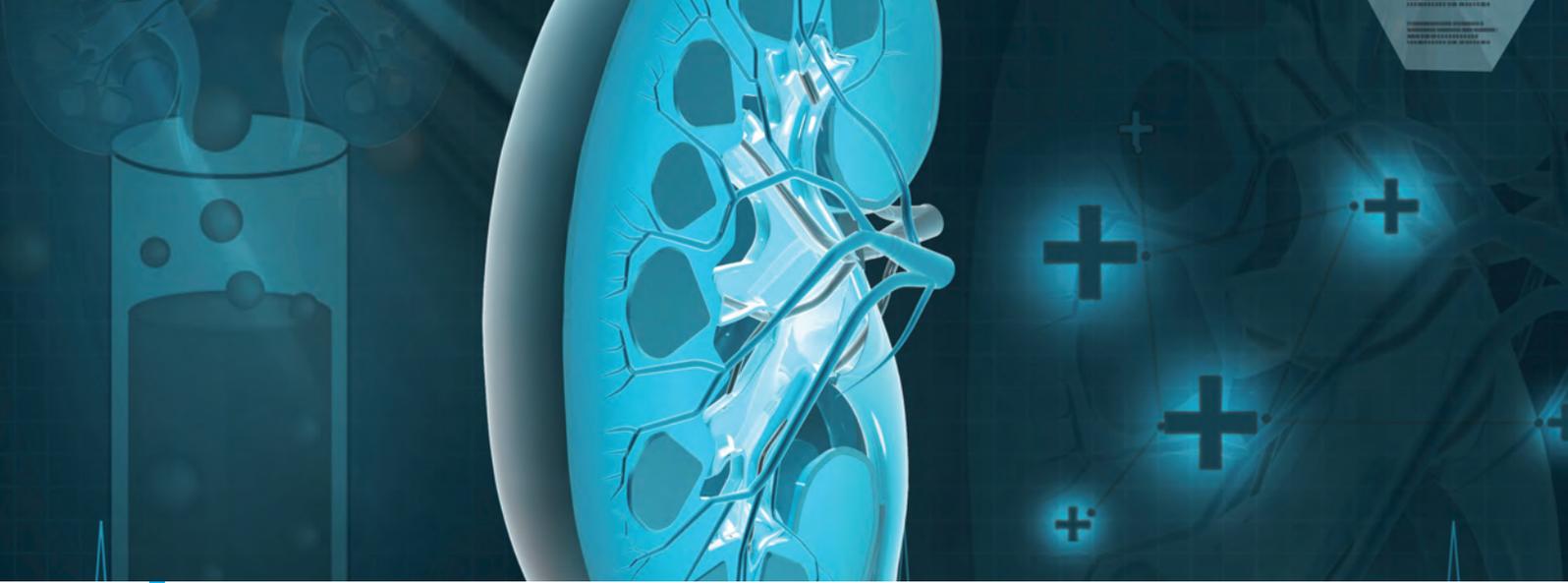
Seguramente en los próximos años el conocimiento cada vez más profundo del cilo y sus es-

estructuras, así como el descubrimiento progresivo de todos los genes que se encargan de producir las estructuras que le dan su forma y función, nos ayudará a explicar todas las formas de presentación de la nefronoptosis y sus síndromes asociados, así como al desarrollo de nuevos tratamientos. Esto podrá ayudarnos también a responder el porqué de

la amplia variabilidad en número e intensidad de las manifestaciones clínicas incluso en individuos de una misma familia afectados con la misma alteración genética. Siendo esto una característica típica de la enfermedad podemos decir que los pacientes con nefronoptosis no dejarán de ser nunca únicos e irrepetibles.

## Referencias

- Hildebrandt F, Singh-Sawhney I, Schnieders B, Centofante L, Omran H, Pohlmann A, Schamltz C, Wedekind H, Schubotz C, Antignac C, Brandis M. Mapping of a gene for familial juvenile nephronophthisis: refining the map and definition of flanking markers on chromosome 2. *Am J Hum Genet* 1993;53:1256-1261
- Srivastava S, Molinari E, Raman S, Sayer JA. Many Genes-One Disease? Genetics of Nephronophthisis (NPHP) and NPHP-Associated Disorders. *Front Pediatr* 2017;5:287
- Srivastava S, Sayer JA. Nephronophthisis. *J Pediatr Genet* 2014;3:103
- Johnson CA, Gissen P, Sergi C. Molecular pathology and genetics of congenital hepatorenal fibrocystic syndromes. *J Med Genet* 2003;40:311
- Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:23
- Cristodoulou K, Tsingis M, Stavrou C, et al. Chromosome 1 localization of a gene for autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *Hum Mol Genet.* 1998;7(5):905-12
- Tory K, Rousset-Rouvière C, Gubler MC, et al. Mutations of NPHP2 and NPHP3 in infantile nephronophthisis. *Kidney Int* 2009;75:839
- Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int* 2000;58:925
- Alexander SR, Sullivan EK, Harmon WE, et al. Maintenance dialysis in North American children and adolescents a preliminary report. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Kidney Int Suppl* 1993;43:S104
- Kleinknecht C, Habib R. Nephronophthisis. En Cameron S, Davidson AM, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E, eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford: *Oxford University Press*, 1992:2188-2197
- Bisgrove BW, Yost HJ. The roles of cilia in developmental disorders and disease. *Development.* 2006;133(21):4131-43
- Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;14:645
- Caridi G, Dagnino M, Gusmano R, et al. Clinical and molecular heterogeneity of juvenile nephronophthisis in Italy: insights from molecular screening. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:44
- Halbritter J, Bizet AA, Schmidts M, et al. Defects in the IFT-B component IFT172 cause Jeune and Mainzer-Saldino syndromes in humans. *Am J Hum Genet* 2013;93:915
- Huynh Cong E, Bizet AA, Boyer O et al. A homozygous missense mutation in the ciliary gene TTC21B causes familial FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2435
- Hildebrandt F, Waldherr R, Kutt R, Brandis M. The nephronophthisis complex; clinical genetic aspects. *Clin Investing* 1992;70:802
- Gee HY, Saisawat P, Ashraf S, Hurd TW, Vega-Warner V, Fang H, Beck BB, Gribouval O, Zhou W, Diaz KA, Natarajan S, Wiggins RC, Lovric S, Chernin G, Schhoeb DS, Ovunc B, Frishberg Y, Soliman NA, Fathy HM, Goebel H, Hoefele J, Weber LT, Innis JW, Faul C, Han Z, Washburn J, Antignac C, Levy S, Otto EA, Hildebrandt F. ARHGDI mutations cause nephrotic syndrome via defective RHO GTPase signaling. *J Clin Invest.* 2013;123(8): 3243-53
- Blowey DL, Querfeld U, Geary D et al. Ultrasound findings in juvenile nephronophthisis. *Pediatr Nephrol.* 1996;10(1):22-4
- Gattone 2<sup>nd</sup> VH, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med.* 2003;9(10):1323-6
- Chaki M, Airik R, Gosh AK et al. Exome capture reveals *ZNF423* and *CEP164* mutations, linking renal ciliopathies to DNA damage response signaling. *Cell.* 2012; 150 (3): 533-48



# ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

El término enfermedad mitocondrial define aquellas enfermedades que tienen una alteración genética que afecta directamente al funcionamiento de la mitocondria



**Teresa Cavero,  
Celia González,  
Hernando Trujillo,  
Eduardo Gutiérrez**

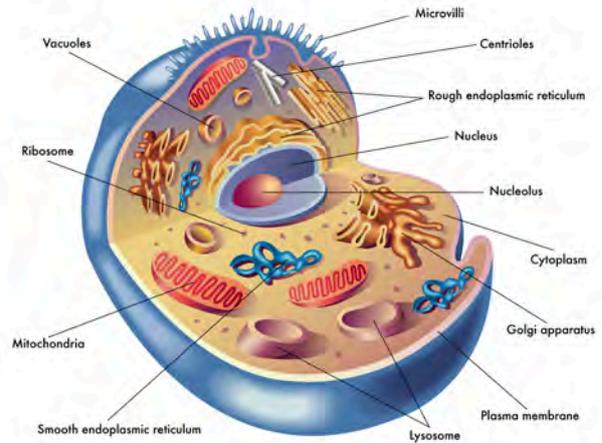
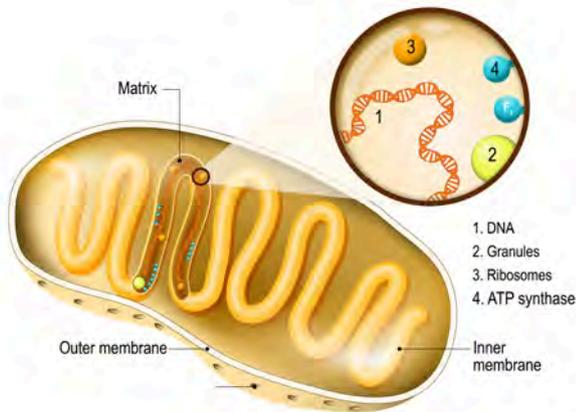
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario 12 de Octubre  
Madrid

## Introducción

Las enfermedades mitocondriales constituyen la causa más frecuente de trastornos hereditarios o genéticos del metabolismo, estimándose una proporción de la población que padece la enfermedad en un momento determinado de 1 por cada 5.000 – 10.000 de población.

Se emplea el término enfermedad mitocondrial para definir a aquellas enfermedades que tienen una alteración genética que afecta directamente al funcionamiento de la mitocondria. La mitocondria es una estructura que hay en el interior de la célula fundamental para la obtención de la energía que empleará cada célula de nuestro cuerpo para el desarrollo de su función habitual. La mitocondria tiene para ello una maquinaria conocida como sistema de fosforilación oxidativa (sistema OXPHOS) que forma parte de la llamada cadena respiratoria. Es a través de ésta que la mitocondria obtiene esa energía que necesitan las células para su funcionamiento normal. Además, la mitocondria tiene entre 5-10 moléculas propias de ADN (ácido desoxirribonucleico) –llamado ADN mitocondrial– además del que tiene la propia célula –llamado ADN nuclear–. Los genes del ADN mitocondrial y nuclear contienen la información necesaria para que se formen las proteínas de todo nuestro cuerpo. Alteraciones (mutaciones) en los ge-

## MITOCHONDRION



Célula y mitocondria

nes que van a dar lugar a las proteínas que conforman la cadena respiratoria supondrán una mala función de esta y, con ello, un problema en la formación de la energía de las células.

Cada célula contiene unas 1.000 mitocondrias. Dependiendo del número de mitocondrias dañadas dentro de cada célula, la función de la célula se verá afectada de forma más o menos grave, y esto afectará a cualquier célula del organismo. Dado que la mitocondria es la principal fuente de producción de energía celular en los mamíferos, los órganos especialmente afectados son aquellos con las mayores necesidades energéticas. Después de las células cerebrales, las células del riñón son las que más energía necesitan para llevar a cabo sus funciones con normalidad. A pesar de esto, y puesto que la afectación neurológica y muscular se manifiestan de forma tan llamativa (convulsiones, retraso mental, intolerancia al ejercicio, retraso en el crecimiento, sordera, ceguera...), la afectación renal de las enfermedades mitocondriales está poco estudiada.

### Clasificación de las enfermedades mitocondriales y forma de herencia

Es muy difícil realizar una clasificación de las enfermedades mitocondriales, ya que a día de hoy su denominación está evolucionando. Existe una pobre relación entre la alteración genética hallada y los síntomas de la enfermedad, incluso dentro de una misma familia. Además, diferentes alteraciones genéticas, incluyen-

do mutaciones en genes del ADN mitocondrial y del ADN nuclear, pueden tener una misma forma de presentación clínica. O al revés, una misma alteración genética, puede dar lugar a diferentes síndromes. Por ello, actualmente se denominan y clasifican utilizando acrónimos (síndrome de MELAS: *Mitochondrial Encefalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like* –encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidente cerebrovascular; LHON: *Leber hereditary optic neuropathy*– neuropatía óptica de

Conocer la asociación entre enfermedad mitocondrial y enfermedad renal es fundamental

Leber), epónimos (síndrome de Pearson, síndrome de Kearns-Sayre), por la mutación del ADN (en el ADN mitocondrial o en el nuclear), o por el defecto de la proteína que ocasiona la enfermedad (déficit del complejo I de la cadena respiratoria).

La clasificación de las enfermedades mitocondriales según la localización de la alteración genética esté en el ADN nuclear o en el ADN mitocondrial tiene una importante relevancia: la forma de heren-

cia de la enfermedad. Si la alteración genética se encuentra en el ADN mitocondrial, la herencia será casi exclusivamente por vía materna y afectará a todos los descendientes. Esto ocurre así porque en la formación del gameto (la unión del espermatozoide y el óvulo que dará lugar al embrión) quien aporta significativamente el mayor número de mitocondrias es el óvulo (100.000 – 200.000 mitocondrias, frente a las 100 mitocondrias que aporta el espermatozoide). Si la alteración genética está localizada en el ADN nuclear, la herencia será según las reglas mendelianas: para las formas autosómicas dominantes, si uno de los dos progenitores está afecto, tendrá un 50% de probabilidades de transmitirlo a sus hijos (hombres o mujeres); para las formas autosómicas recesivas, ambos progenitores deben tener la alteración genética y habrá un 25% (1 de cada 4 hijos) de probabilidades de que uno de los descendientes desarrolle la enfermedad. Todo esto sin tener en cuenta las alteraciones genéticas espontáneas que pueden ocurrir durante la formación del embrión, y que no son heredadas.

### Presentación clínica

Como ya se ha ido introduciendo a lo largo del artículo, las enfermedades mitocondriales tienen una forma de presentación muy diversa y que podría afectar a todos los órganos y tejidos del cuerpo. Va a depender del número de mitocondrias enfermas en las células de cada uno de ellos, y de las necesidades energéticas de dichas células. El inicio de los síntomas ocurre a cualquier edad, aunque típicamente las formas más graves se presentan en los primeros momentos de la vida.

El riñón está formado de diferentes estructuras:

1. El glomérulo, que actúa como colador o filtro y sirve para limpiar la sangre. A través de los poros de este filtro no deberían pasar ni proteínas ni células (glóbulos rojos o blancos). Los productos y agua filtrados en los glomérulos conforman la orina.
2. El túbulo, que regula de manera exquisita lo que se ha filtrado por el glomérulo en esa primera limpieza inicial, y modifica algunos componentes de la orina. Por ejemplo, si el cuerpo necesita más sal, el túbulo aumenta la reabsor-

ción de esta para que pase a la sangre y esté disponible para su uso donde sea preciso.

3. Los vasos, que llevan y recogen la sangre que pasa por el glomérulo, y además aportan los nutrientes y el oxígeno que necesitan las células tubulares.
4. El intersticio, que sirve de sostén a las estructuras anteriores, y además ayuda, gracias a su composición, al túbulo para que lleve a cabo la reabsorción o eliminación de sustancias según las necesidades del organismo.

En función del órgano o tejido afectado pueden verse diferentes síntomas (Tabla 1). Si nos enfocamos en la afectación renal, probablemente la célula renal

con más requerimiento energético sea la célula tubular, y por tanto, las tubulopatías son las enfermedades renales más frecuentemente halladas. Sin embargo, si no se manifiestan como una tubulopatía compleja (Síndrome de Fanconi, Síndrome de Bar-

ter...) pueden pasar desapercibidas. Se han descrito diferentes afectaciones a nivel de los riñones como se detalla en la Tabla 2.

En el caso de la afectación glomerular, existen dos formas bien descritas: a) en el lactante o niño, un síndrome nefrótico manifestado por edematización generalizada y de inicio más o menos brusco como consecuencia de una pérdida excesiva de proteínas en la orina (>3 g/día) que es resistente al tratamiento habitual de esta entidad (corticoides) y que es debido a mutaciones en los genes implicados en la síntesis de la proteína coenzima Q10 (ADN nuclear); b) en el adulto joven, una pérdida de proteínas en orina generalmente <3 g/día que provoca un deterioro progresivo de la función de los riñones y que lleva a la insuficiencia renal crónica con necesidad de diálisis en torno a los 30-40 años de edad, y es debido generalmente a una mutación en el ADN mitocondrial.

Si la afectación es tubular, las manifestaciones estarán relacionadas con el déficit que se produce por la pérdida no regulada de esa sustancia. El fallo de medro o retraso del crecimiento en los primeros años de la vida es el síntoma más frecuentemente encontrado en las tubulopatías más complejas. Así mismo, el raquitismo o deformidad de los huesos es una forma de presentación en tubulopatías relacio-

## El diagnóstico se realiza a través de un estudio genético

**Tabla 1. Manifestaciones clínicas en las enfermedades mitocondriales por órgano o sistema afectado**

Órgano/Sistema	Manifestación clínica
Endocrino	Diabetes no dependiente de insulina que puede progresar a dependiente de insulina, alteraciones en el tiroides y/o las paratiroides, retraso en crecimiento
Oído	Hipoacusia o sordera neurosensorial, vértigo periférico
Corazón	Miocardopatía hipertrófica (más frecuente) o miocardopatía dilatada, trastornos de la conducción intracardiaca (bloqueos o arritmias)
Renal	Proteínas en orina (frecuentemente < 3 gramos/día), raro síndrome nefrótico; tubulopatías en forma de síndrome de Toni-Debré-Fanconi, Bartter, acidosis tubulares o tubulopatías más simples; nefritis tubulointersticial
Ojos	Disminución de agudeza visual, ceguera, parálisis de músculos que mueven los ojos
Musculoesquelético	Intolerancia al ejercicio, debilidad muscular, afectación de musculatura respiratoria
Neurológico	Cefaleas, convulsiones, episodios similares a isquemia cerebral, retraso mental, deterioro cognitivo, polineuropatía, ataxia, trastornos psiquiátricos
Tracto gastrointestinal	Vómitos, alteraciones de la motilidad intestinal, disfagia

nadas con el déficit de fósforo o que originan alteraciones en el equilibrio ácido-base como las acidosis tubulares.

En cuanto a la afectación tubulointersticial crónica, el hallazgo bioquímico más evidente es un empeoramiento lento, pero progresivo de la función de los riñones, sin que se asocie a otras alteraciones a nivel de la orina (no hay pérdida de proteínas o sangre).

### Diagnóstico

Conocer la asociación entre enfermedad mitocondrial y enfermedad renal es fundamental. En el adulto, la afectación de los riñones puede dar la pista para el diagnóstico de la propia enfermedad mitocondrial (sordera, diabetes y enfermedad renal crónica con pérdida de proteínas sin presencia de sangre en la orina) y evitar así tratamientos innecesarios y tóxicos como son los corticoides, entre otros. En el niño, puede retrasar la evolución hacia la enfermedad renal crónica, además de evitar también el tratamiento con corticoides, o permitir una corrección de sustancias deficitarias que se están perdiendo por la orina y que originarán problemas en el desarrollo.

Como toda enfermedad genética, el diagnóstico se realiza a través de un estudio genético. La particularidad de las enfermedades mitocondriales reside en las mutaciones en el ADN mitocondrial (esto no se estudia en todas las enfermedades genéticas), y en los múltiples genes del ADN nuclear implicados en el

**Tabla 2. Afectaciones renales descritas en las enfermedades mitocondriales**

Estructura	Enfermedad renal
Glomérulo	Glomeruloesclerosis segmentaria y focal Enfermedades glomeruloquísticas Síndrome nefrótico corticorresistente
Túbulo	Tubulopatías primarias - Síndrome de Bartter - Síndrome de Fanconi - Acidosis tubulares renales (proximales y distales) - Glucosuria aislada - Hipercalciuria - Hipomagnesemia familiar
Intersticio	Nefropatías tubulointersticiales crónicas

normal funcionamiento de la cadena respiratoria y el sistema OXPHOS (>1000 genes). Esto unido a la amplia variabilidad en la forma de presentación clínica y al continuo descubrimiento de nuevas mutaciones, hace que el estudio genético de estas enfermedades se realice solo en unos pocos centros especializados en España.

La muestra habitualmente empleada para realizar el estudio genético es una muestra de sangre. Sin embargo, en las enfermedades mitocondriales con origen en el ADN mitocondrial es preferible realizar el estudio en muestras con células que presenten menos recambio a lo largo de la vida, idealmente si sabemos que el órgano está afectado (por ejemplo el músculo). Con ello, la probabilidad de encontrar

# El mejor tratamiento de las enfermedades genéticas es impedir la transmisión de la alteración genética que lo ocasiona

la alteración genética es mayor. Además, con esta medida conoceríamos con mayor precisión el porcentaje de mitocondrias enfermas comparándolas con el número de mitocondrias sanas (concepto conocido como heteroplasmia). Debido a que realizar una biopsia de músculo es una técnica invasiva, en general, se opta primero por realizar el estudio genético en sangre u orina. En caso de ser negativo, si se tiene una alta sospecha, se indicaría la realización del estudio genético en células que sabemos están afectas, mediante la realización de una biopsia.

## Tratamiento

Salvo en algunas formas específicas de enfermedad renal, la progresión de la enfermedad renal crónica hasta fases avanzadas con necesidad de diálisis o trasplante es habitual. En los casos de afectación renal en forma de tubulopatía, podemos reponer el déficit que ocasiona la afectación de la célula tubular y, con ello, disminuir el riesgo de consecuencias a largo plazo como las malformaciones óseas derivadas del raquitismo o las acidosis tubulares, o las alteraciones neurológicas con desarrollo de retraso mental. En el síndrome nefrótico del niño, generalmente relacionado con problemas en la síntesis de la coenzima

Q10, el tratamiento con dicha coenzima de manera precoz sí podría evitar la progresión de la enfermedad renal crónica, e incluso algunas de las manifestaciones extrarrenales que pueden estar asociadas. Es fundamental conocer más acerca de las enfermedades mitocondriales y su afectación renal para poder realizar un abordaje precoz en búsqueda de obtener mejores resultados o incluso probar terapias nuevas derivadas de su uso en otras enfermedades renales más frecuentes.

El consejo genético en las enfermedades mitocondriales derivadas de alteraciones genéticas en el ADN mitocondrial es más complejo que en las enfermedades genéticas por alteraciones en el ADN nuclear. Esto es debido a que cada célula contiene un gran número de mitocondrias (en torno a 1000), y cada mitocondria contiene entre 5-10 moléculas de ADN. El número de mitocondrias enfermas que contiene el ovocito y cómo, tras las divisiones celulares durante el desarrollo embrionario, van a distribuirse en los distintos tejidos no se puede prever y tampoco controlar. Actualmente, el mejor tratamiento de las enfermedades genéticas, si es posible, es impedir la transmisión de la alteración genética que lo ocasiona. Para evitar esa transmisión en el caso de alteraciones genéticas en ADN mitocondrial, se están probando terapias de reemplazo mitocondrial en las que se sustituirían las mitocondrias del óvulo materno con mitocondrias de un óvulo donante, pero manteniendo el ADN nuclear del óvulo materno. Este óvulo sería fecundado por el espermatozoide paterno. De esta manera, el embrión tendría la mitad de cromosomas de la madre y la otra mitad del padre, pero sin las mitocondrias enfermas que aportaría la madre y que darían lugar al desarrollo de la enfermedad mitocondrial.

## Bibliografía

1. Francesco Emma, Giovanni Montini, Samir M. Parikh, and Leonardo Salviati. Mitochondrial dysfunction in inherited renal disease and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2016 May; 12(5): 267–280.
2. Teresa Cavero, Cristina Rabasco, Aida Molero, Alberto Blázquez, Eduardo Hernández, Miguel A. Martín, Manuel Praga. ¿Cuándo debe sospechar un nefrólogo una enfermedad mitocondrial? *Nefrología* 2015;35(1):6-17.
3. Joanna Poulton, Josef Finsterer, Patrick Yu-Wai-Man. Genetic Counselling for Maternally Inherited Mitochondrial Disorders. *Molecular Diagnosis and Therapy* 2017;21(4):419-429.
4. Josef Finsterer and Fulvio Scorza. Renal manifestations of primary mitochondrial disorders. *Biomedical Reports* 2017;6:487-494.
5. Stewart JB, Chinnery PF. The dynamics of mitochondrial DNA heteroplasmy: implications for human health and disease. *Nat Rev Genet* 2015;16(9):530-542.
6. Wong LJ. Diagnostic challenges of mitochondrial DNA disorders. *Mitochondrion.* 2007;7:45-52.

## Glosario de términos

<b>ADN (ácido desoxirribonucleico)</b>	Material alojado en la célula que contiene la información para el desarrollo y funcionamiento de un organismo. Puede estar localizado en el núcleo (ADN nuclear) o en el interior de las mitocondrias (ADN mitocondrial).
<b>Gen</b>	Segmento del ADN que contiene la información para la síntesis de las proteínas. De un gen se forma una proteína.
<b>Cromosoma</b>	Es la estructura que alberga el ADN nuclear en la célula. Los humanos tenemos 23 pares de cromosomas. Se numeran del 1 al 22. El "número 23" es el cromosoma sexual: X o Y. 23 cromosomas se heredan de la madre (del 1 al 22 + 1 cromosoma sexual) y otros 23 se heredan del padre (del 1 al 22 + 1 cromosoma sexual). El sexo lo definen los cromosomas sexuales: XX = mujer / XY = varón.
<b>Herencia genética</b>	Proceso por el cual las características de los progenitores se transmiten a sus descendientes. Estas características vienen determinadas por los genes y, por tanto, por el ADN de cada progenitor. Este ADN se transmite a través de los cromosomas.
<b>Tipos de herencia de enfermedades genéticas</b>	<p><u>Autosómica</u>: la alteración genética o gen afectado está presente en los cromosomas NO sexuales (del 1 al 22).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Autosómica dominante: se hereda el gen alterado solo de uno de los progenitores</li> <li>- Autosómica recesiva: se hereda el gen alterado de los dos progenitores.</li> </ul> <p><u>Ligada al cromosoma X</u>: la alteración genética se encuentra en el cromosoma X. La madre siempre va a transmitir uno de sus dos cromosomas X (XX = mujer) y el padre puede transmitir su cromosoma X único o el cromosoma Y (XY = varón). La madre tiene un 50% de probabilidades de transmitir el cromosoma X con el gen afectado a sus descendientes (si es hijo tendrá su único cromosoma X alterado, si es hija tendrá un cromosoma sano y otro alterado). El padre solo transmitirá el cromosoma X afectado a sus hijas (los hijos recibirán el cromosoma Y).</p> <p><u>Materna</u>: exclusiva de las enfermedades mitocondriales. El gen alterado se encuentra en el ADN mitocondrial (aquí no hay cromosomas). El óvulo aporta la mayor carga de mitocondrias al embrión.</p>
<b>Heteroplasmia</b>	Término solo aplicable al ADN mitocondrial. Es la cantidad de ADN mitocondrial que contiene una alteración genética en relación con el ADN mitocondrial total. Se admite que si el porcentaje es >80%, la célula no será funcionante.
<b>Gameto</b>	Célula reproductora. En la mujer es el óvulo, y en el varón, el espermatozoide.
<b>Embrión</b>	Organismo en sus fases iniciales del desarrollo. En el mamífero, es el resultado de la fecundación del óvulo por parte del espermatozoide.
<b>Síndrome de Bartter</b>	Tubulopatía primaria "pierde-sal". Las células tubulares del asa de Henle, una parte del túbulo renal, pierden la capacidad de reabsorber sodio, potasio y cloro de la orina formada por la filtración de la sangre que realiza el glomérulo. Da lugar a potasio bajo en sangre, tensión arterial baja, y pérdida de calcio por orina que origina nefrocalcinosis.
<b>Síndrome de Fanconi</b>	Tubulopatía primaria. Están afectadas las células de la parte inicial del túbulo o túbulo proximal, perdiendo la capacidad de reabsorber glucosa, fosfatos, ácido úrico, bicarbonato, aminoácidos, proteínas, sodio, potasio. Da lugar a potasio bajo en sangre, tensión arterial baja, acidosis, raquitismo, entre otros.
<b>Edematización</b>	Retención de líquidos.
<b>Síndrome nefrótico</b>	Edematización causada por la pérdida excesiva de proteínas por la orina (>3 gramos al día, lo normal es <0,3 gramos al día).



# TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO

La mejor opción de tratamiento para la insuficiencia renal terminal en enfermedad renal hereditaria



**Carme Facundo**

Unidad de Trasplante Renal  
Servicio de Nefrología  
Fundació Puigvert  
Barcelona

De todos es conocido que la mejor opción de tratamiento para la insuficiencia renal terminal es el trasplante renal de donante vivo, muy por delante del trasplante de donante fallecido o de otras modalidades de tratamiento de sustitución renal (diálisis).

Sólo en casos en que el riesgo de un trasplante supere los beneficios esperados (derivado de la necesidad de tratamiento inmunosupresor post-trasplante o de las potenciales complicaciones de una intervención quirúrgica mayor) deben considerarse otros tratamientos, como la hemodiálisis, la diálisis peritoneal o el tratamiento conservador.

El éxito del trasplante de vivo se basa en gran parte en garantizar la seguridad y la salud futura del donante, y especialmente asegurar al máximo la correcta evolución de la función renal tras la nefrectomía. Todo ello es una prioridad para el equipo médico que realiza las valoraciones de los potenciales donantes, pero también para el receptor de trasplante que acepta ese riñón.

Por ello, especialmente en el caso de las enfermedades renales hereditarias, es frecuente que aparezcan muchas dudas tanto para el receptor como para el donante antes de la intervención: ¿Desarrollará el

donante insuficiencia renal en el futuro? ¿Estará el potencial donante en un futuro afecto también de la misma enfermedad renal?, ¿habrá otros familiares, por ejemplo, hijos, que desarrollen enfermedad renal en el futuro? ¿Debo evitar la donación por si alguno de mis hijos necesitara el riñón en el futuro?...

Pero debemos añadir también que con frecuencia la causa de la enfermedad renal no es conocida y en esos casos es difícil asegurar que no sea hereditaria; así se incrementa la dificultad para un diagnóstico de certeza en el potencial donante, que podría estar afecto y desarrollar la enfermedad en el futuro, y también resulta difícil evaluar el riesgo de desarrollar la enfermedad en hijos u otros familiares jóvenes cercanos al paciente.

El estudio genético nos permite en la actualidad identificar y diagnosticar múltiples enfermedades renales que antes no podíamos clasificar. Si bien en algunos casos la enfermedad renal es fácilmente detectable por su expresión clínica, como es el caso de la Poliquistosis Renal (anomalías en la morfología renal, aparición de múltiples quistes) otras veces se manifiesta de forma muy inespecífica y el diagnóstico se hace complejo a pesar de estudios de imagen como ecografías o incluso biopsias renales, y se requiere la ayuda del test genético para llegar al diagnóstico final.

Actualmente ya están descritas alrededor de 200 enfermedades renales minoritarias. Se estima que en Europa afecta al menos a 2 millones de personas, siendo la poliquistosis renal, las glomerulopatías hereditarias y las malformaciones renales congénitas las más prevalentes.

Un diagnóstico de certeza, por tanto, se hace necesario cuando donante y receptor están genéticamente relacionados y se sospecha una enfermedad hereditaria. Por otro lado, debemos tener en cuenta que el estudio genético es un procedimiento de alta complejidad cuyos resultados dependen de la correcta indicación del mismo.

En la práctica clínica diaria, y en relación al Programa de Donación Renal de Vivo de Fundació Puigvert, planteamos muy diversos escenarios:

### **Enfermedad renal hereditaria diagnosticada**

La situación más frecuente se da cuando un receptor candidato a trasplante de donante vivo padece una enfermedad renal hereditaria, ya diagnosticada.

El caso más habitual es la Poliquistosis Hepatorrenal. Y siempre surge la duda de si otros familiares,

especialmente de edades más jóvenes, puedan estar afectados sin haber tenido aún manifestaciones clínicas. También podría darse que presentaran formas más leves de la misma enfermedad, con evolución más lenta y diagnóstico tardío.

A menudo la necesidad de trasplante en el paciente afecto de poliquistosis renal aparece alrededor de la quinta o sexta década de la vida (si bien la evolución podría ser diferente en algunas familias o individuos, y aparecer a edades más tempranas o más tardíamente).

Sabiendo que el donante es con una elevada frecuencia la pareja, el dilema aparece cuando existen hijos pequeños que pueden o no ser portadores de la enfermedad. A menudo la pareja prefiere reservar el riñón que iba a donar a su esposo/esposa por si en un futuro lo necesitaran sus hijos.

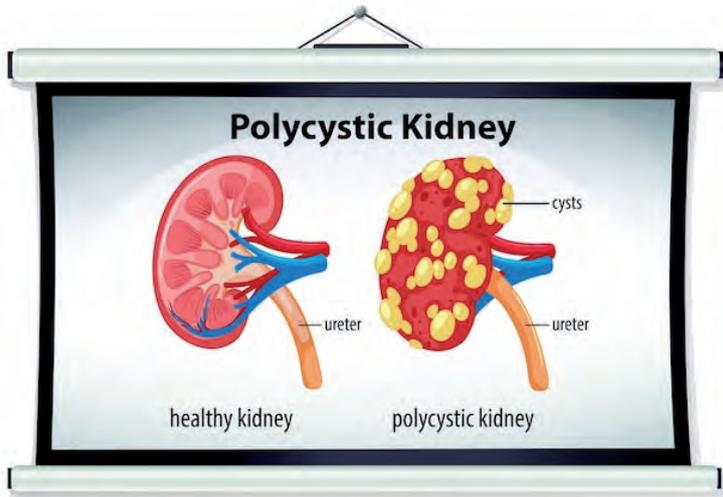
---

## El estudio genético nos permite en la actualidad identificar y diagnosticar múltiples enfermedades renales que antes no podíamos clasificar

---

El diagnóstico de Poliquistosis renal puede realizarse mediante test genético, pero a menudo este no es necesario ya que la presencia de quistes en hígado y riñones, detectados en una ecografía simple, ya nos confirma o excluye el diagnóstico. Pero en el caso de hijos pequeños puede que una ecografía negativa no sea suficiente para descartar la enfermedad, ya que los quistes se podrían desarrollar más tardíamente. Si quisiéramos descartar completamente que estén afectados y la ecografía es negativa, hecho frecuente a edades muy tempranas, deberíamos basarnos en los resultados de un estudio genético. Del mismo modo, ante la sospecha de enfermedad hereditaria, necesitaríamos un test genético en la mayoría de enfermedades hereditarias, especialmente si buscamos el diagnóstico de forma precoz.

Sin embargo, y como reflexión desde nuestra Unidad de Trasplante Renal de Donante Vivo, siempre recomendamos valorar la edad actual del potencial



donante y la edad esperada de desarrollo de enfermedad renal y necesidad de trasplante en los hijos caso que estuvieran afectados. Muchas veces, para cuando esos hijos pudieran necesitar un riñón de sus padres estos ya serían demasiado mayores para donarlo. Por otro lado, la donación entre la pareja propiciará que estos niños crezcan en un ambiente familiar sano, con ambos progenitores haciendo vida normal y por ende toda la familia mantenga una óptima calidad de vida.

Aun así, puede que recomendemos el estudio genético en casos determinados y para algunas enfermedades renales, habitualmente en consenso con el grupo familiar, antes de tomar una decisión en relación a la donación renal.

Otra posibilidad es que el potencial donante sea un hermano/hermana. En el caso de la Poliquistosis

Renal, la ecografía suele ser suficiente si es totalmente negativa. En caso de duda, como podría ser por presencia de algún quiste sin cumplir criterios estrictos de Poliquistosis, pudiera ser necesario

realizar un estudio genético para descartar o confirmar definitivamente la enfermedad.

Pero como hemos comentado, hay múltiples enfermedades renales, algunas con significativa prevalencia, como la Síndrome de Alport o la enfermedad de Fabry, que pueden presentar poca sintomatología

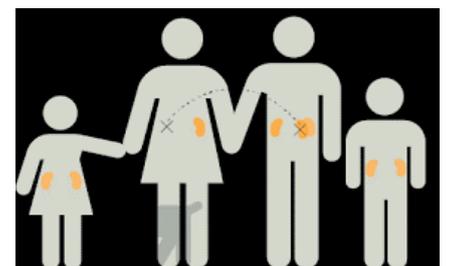
específica y una gran dificultad diagnóstica si no se realiza un estudio genético. En el caso de estas enfermedades hereditarias con manifestaciones inespecíficas puede hacerse necesaria la práctica de un test genético para detectar posibles donantes con formas leves de enfermedad que pudieran evolucionar en el futuro de forma desfavorable. Además, este diagnóstico se hace crucial para el tratamiento precoz de algunas enfermedades hereditarias en las que se dispone de tratamiento específico.

### Enfermedad renal desconocida

Muchos pacientes evolucionan a enfermedad renal terminal y necesidad de trasplante sin que se haya llegado a diagnosticar la causa de su enfermedad renal. En estos casos, cuando se plantea el trasplante, y especialmente si valoramos el trasplante de vivo de un familiar, es importante profundizar en la historia familiar, así como en otras manifestaciones médicas que podrían acompañar la enfermedad renal y orientarnos a enfermedades hereditarias.

Por ejemplo, la presencia de alteraciones en otros órganos nos orienta hacia determinadas enfermedades renales hereditarias. Ese es el caso de pacientes con enfermedad renal terminal que además presentan alteraciones oculares y disminución de la capacidad auditiva, que nos orientarán hacia enfermedades por alteración del colágeno (Síndrome Alport). Pero las manifestaciones en otros órganos no siempre son específicas. En todo caso, una enfermedad renal terminal de causa desconocida y alteraciones renales en más de un miembro de la misma familia nos obligan a descartar una enfermedad renal hereditaria.

Y esto es fundamental cuando el potencial donante renal está genéticamente relacionado con el receptor, siendo recomendable la realización del estudio genético. Además, creemos que resulta mandatorio cuando el potencial donante presenta cualquier mínima alteración en el estudio renal (ya que podrían ser formas poco sintomáticas de la misma enfermedad o de desarrollo más tardío).



Actualmente ya están descritas alrededor de 200 enfermedades renales minoritarias



En la práctica clínica el estudio para donación renal de vivo conlleva a menudo la indicación de estudio genético y permite en muchos casos identificar la causa de la enfermedad renal.

Como ejemplo, un caso real entre dos hermanas: Receptora de 71 años con enfermedad renal no filiada. Donante sana, 69 años, presencia de mínimas trazas de sangre en la orina. Múltiples enfermedades renales cursan con trazas de sangre en la orina y muchas de ellas son benignas y no conllevan deterioro de función renal. Pero dado que la receptora tenía una enfermedad renal sin causa conocida, procedimos al test genético realizándose el diagnóstico de Síndrome de Alport. Tras el diagnóstico de la receptora procedimos al estudio de esta alteración genética en la donante, confirmándose que ambas padecían la misma enfermedad, aunque la expresión clínica era muy diferente en ambos casos y la

donante tenía una forma más benigna. Se descartó la donación.

La complejidad de un estudio genético nos obliga a ser selectivos en su indicación. El programa de Trasplante Renal de Donante Vivo es uno de los escenarios en que su realización puede estar justificada. Otras situaciones se dan cuando existe deseo gestacional o cuando se sospecha una enfermedad que se puede beneficiar de un tratamiento específico. Además, el enfoque multidisciplinar a partir del momento del diagnóstico influye muy positivamente en la evolución de múltiples enfermedades renales hereditarias.

La continua evolución en las técnicas de análisis del material genético y su progresiva aplicación a la clínica diaria nos permiten identificar cada vez más

variantes que pueden causar enfermedad renal en nuestros pacientes.

La donación de vivo nos obliga a ser extremadamente cautos en la valoración de donantes genéticamente relacionados con receptores portadores de enfermedades renales no identificadas correctamente con anterioridad, por la posibilidad que sean enfermedades hereditarias y que afecten también al donante. Con la realización de tests genéticos se consigue identificar la causa de la enfermedad renal en numerosas ocasiones.

Por suerte, disponemos cada vez de más herramientas que permiten ofrecer a nuestros pacientes un diagnóstico

más preciso, y con un enfoque multidisciplinar cuando este es necesario.

---

En la práctica  
clínica el estudio  
para donación  
renal de vivo  
conlleva a menudo  
la indicación de  
estudio genético y  
permite en muchos  
casos identificar  
la causa de la  
enfermedad renal

---



## FERTILIDAD Y EMBARAZO

Con un seguimiento médico adecuado, las mujeres con Poliquistosis Renal Autosómica Dominante pueden disfrutar de la maravillosa experiencia de un embarazo saludable y seguro



**Dra. Mónica Furlano**

Enfermedades Renales Hereditarias  
Servicio de Nefrología  
Fundació Puigvert

### **Poliquistosis renal autosómica dominante y enfermedad renal crónica**

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) representa la enfermedad renal hereditaria más común como causa de enfermedad renal crónica (ERC), afectando a aproximadamente uno de cada 1000-2500 individuos. Se caracteriza por la formación de quistes en los riñones desde edades tempranas, resultando en un aumento gradual del tamaño renal y conduciendo a la pérdida progresiva de la función renal. La hipertensión arterial es frecuente y afecta a la mayoría de los individuos con PQRAD, especialmente, si el tamaño renal está aumentado.

### **PQRAD en mujeres en edad fértil**

Las pacientes con PQRAD no suelen precisar terapia renal sustitutiva en edades reproductivas, por eso es raro encontrar mujeres embarazadas con PQRAD en diálisis o que ya tienen un trasplante renal. Sin embargo, las mujeres con PQRAD pueden tener diferentes grados de ERC durante el embarazo, que puede estar asociado con hipertensión, pérdida de proteínas por la orina (proteinuria) e insuficiencia renal.

El consejo preconcepción debe ser parte de la rutina en la consulta médica de todas las mujeres en edad fértil y con ERC. Las enfermedades rena-



les crónicas, incluyendo la PQRAD, están asociadas con embarazos de mayor riesgo, particularmente de preeclampsia y prematuridad.

La evaluación de la función renal, la presencia de proteinuria y el control de la presión arterial es esencial para individualizar los riesgos asociados. Es importante contar con una ecografía renal en el año previo al embarazo, para evaluar el tamaño y morfología renal.

Los métodos anticonceptivos permiten una adecuada planificación del embarazo para optimizar los resultados maternos y fetales. Se ha recomendado disminuir o evitar la utilización de estrógenos como hormoterapia entre las opciones anticonceptivas, ya que podría estar relacionado con un aumento de los quistes en el hígado. Esto es especialmente relevante en mujeres con mucha afectación hepática.

No hay evidencia de alteración de la fertilidad femenina en PQRAD en ausencia de TRS. Algunos estudios han demostrado la presencia de algunas anomalías reproductivas en varones con PQRAD, como la presencia de espermatozoides inmóviles, quistes en las vesículas seminales y quistes del conducto eyaculador entre otras, sin repercusiones relevantes sobre la fertilidad.

### **Tratamiento general de la PQRAD**

Tolvaptan es el único tratamiento aprobado para la PQRAD en aquellos pacientes con rápida progresión de la enfermedad. De acuerdo con las guías y consensos sobre PQRAD, los individuos con PQRAD deben seguir una dieta saludable, baja ingesta de sal, realizar ejercicio regular, buen control de la presión arterial con los tratamientos adecuados [de primera elección se utilizan los inhibidores del sistema renina angiotensina (IECA) como enalapril, ramipril, etc.

o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) como el losartan, olmesartan, etc.]. Es importante destacar que algunos fármacos antihiper-tensivos y tolvaptan son teratogénicos, es decir que pueden producir anomalías permanentes en la estructura o función del embrión o el feto, restricción de su crecimiento o su muerte. Por lo tanto, si una mujer tiene intenciones reproductivas, debe comunicarlo de inmediato a su médico para suspender o cambiar dichos tratamientos.

### **Factores de riesgo del embarazo y enfermedad renal crónica**

Los factores de riesgo clave en ERC deben controlarse adecuadamente en la etapa preconcepcional, como son la proteinuria y la presión arterial. Las mujeres con ERC tienen mayor riesgo de desarrollar disminución de la función renal, hipertensión arterial, proteinuria y preeclampsia durante el embarazo. Este mayor riesgo también se observa en mujeres con PQRAD. Las mujeres con ERC tienen mayor probabilidad de inducción del trabajo de parto y cesárea. Este mayor riesgo existe también en mujeres con función renal "normal" (filtrado glomerular  $> 90\text{ml/m}/1.73\text{m}^2$ ), incluso en ausencia de hipertensión y proteinuria. Esto es relevante para mujeres con PQRAD, ya que la mayoría suelen tener función renal normal y están completamente asintomáticas antes del embarazo; sin embargo, dada su enfermedad renal estructural, tienen un mayor riesgo de complicaciones que justifican una atención adicional durante el embarazo.

Los riesgos para el feto, podrían ser el bajo peso al nacer, baja talla para la edad gestacional, prematuridad, necesidad de cuidados intensivos neonatales, restricción del crecimiento intrauterino, etc.

y aumentan según la etapa de ERC. Aunque cabe destacar que la enorme mayoría de embarazos en mujeres con PQRAD se desarrollan sin ninguna de estas complicaciones.

### Asesoramiento genético en PQRAD

Cuando las parejas deciden iniciar la búsqueda de un embarazo, hay muchas perspectivas en juego. Hay decisiones complejas relacionadas con la propia salud y la supervivencia de las mujeres, los resultados para su futura descendencia, las expectativas de las parejas y las de sus familias. Por eso es muy importante, que los profesionales de la salud hablen sobre reproducción y fertilidad cuando aún no tienen deseos reproductivos, porque esto les permitirá planificar adecuadamente un embarazo. El desafío médico, es equilibrar las explicaciones de los riesgos de salud, alineados con los valores de los pacientes y sus parejas.

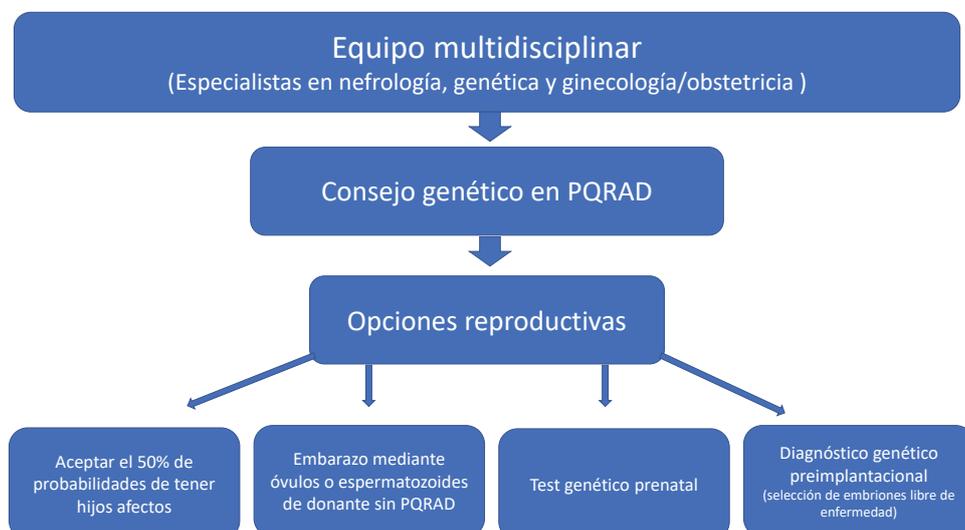
La PQRAD tiene un patrón de herencia autosómica dominante, significa que los individuos con PQRAD tienen un 50% de probabilidades de transmitir la enfermedad a su descendencia. Las pruebas genéticas no se realizan de rutina en los pacientes con PQRAD, pero se pueden realizar en los casos de PQRAD con deseo gestacional, que buscan asesoramiento genético y planificación familiar. El resultado del estudio genético tiene que ser explicado por un profesional con experiencia en PQRAD, para ayudar en la toma de decisiones con respecto a las opciones reproductivas antes de que se produzca el embarazo. Existen varias opciones reproductivas: asumir el 50% de probabilidades de tener hijos afectos, optar por la donación de gametos (óvulos o espermatozoides libres

de enfermedad), realizar un diagnóstico prenatal o un diagnóstico genético preimplantacional (DGP).

El DGP permite seleccionar embriones libres de enfermedad e implantarlos mediante fertilización in vitro (FIV). El DGP requiere la identificación previa de la variante genética causante de PQRAD. Si no se identifica la variante genética (algo que sucede en el 10% de los casos), no se puede realizar DGP. En el caso de mujeres con PQRAD y afectación hepática, la estimulación con estrógenos para la extracción de los óvulos para la FIV, puede aumentar el número y tamaño de los quistes hepáticos, pero no hay estudios concluyentes. Además, la FIV puede ser emocional y financieramente costosa, y el acceso puede ser un problema para muchas personas. En España, es necesario cumplir ciertos requisitos para acceder al DGP en el sistema público de salud, por lo que conlleva una lista de espera para iniciar este tipo de tratamiento.

### Monitoreo materno y fetal durante el embarazo

Las mujeres deben tener una revisión inicial por un equipo multidisciplinar que incluye un obstetra y un nefrólogo con experiencia en embarazos de alto riesgo. La mujer debe tener un control regular de la presión arterial, función renal, detección de proteinuria y de bacteriuria (bacterias en orina). La frecuencia de las pruebas debe individualizarse. Debe tratarse la bacteriuria asintomática. Muchas mujeres con PQRAD que son de bajo riesgo (función renal normal, sin hipertensión ni proteinuria antes del embarazo) pueden ser controladas con su ginecólogo habitual o a través de atención primaria compartida.





### Posibles complicaciones del embarazo:

- Hipertensión arterial: Antes de empezar a concebir, si la mujer es hipertensa es importante hacer cambio de tratamiento por aquellos fármacos no teratogénicos. Las mujeres normotensas con PQRAD que desarrollan cualquier trastorno hipertensivo del embarazo tienen un mayor riesgo de desarrollar hipertensión crónica.
- Objetivos de presión arterial durante el embarazo: El sobretratamiento de la hipertensión produce un descenso del flujo sanguíneo uteroplacentario, que se ha relacionado con un mayor riesgo de retraso de crecimiento fetal y bajo peso al nacer. Por lo tanto, los objetivos para presión arterial que se puede aplicar en PQRAD fuera de embarazo (tan bajo como 95/60 a 110/75 mmHg) puede no ser apropiado en el embarazo. Para pacientes con ERC, se recomiendan cifras de presión arterial de 135/85 mmHg (pero no menos de 110/70 mmHg).
- Preeclampsia: Se define como hipertensión de nueva aparición y proteinuria u otra evidencia de disfunción orgánica materna (es decir, hematológico, neurológico, renal, hepático, edema pulmonar) o compromiso fetal después de las 20 semanas de gestación.
- Infecciones de orina: Las mujeres con PQRAD tienen un mayor riesgo de infecciones de orina en el embarazo, por lo que se recomienda la detección precoz de bacteriuria para comenzar la profilaxis antibiótica adecuada. En el caso de infecciones de orina y quistes complicados, la ecografía renal o la RM son las modalidades diagnósticas preferidas durante el embarazo.
- Aneurismas intracraneales (AIC): El diagnóstico de AIC se realiza en pacientes con PQRAD y ante-

cedentes familiares de AIC, u otras características de alto riesgo (ocupación de alto riesgo, hipertensión no controlada, antes de una cirugía mayor, fumadores o aquellos pacientes con necesidad de anticoagulantes). Aunque el embarazo está asociado con cambios hemodinámicos y hormonales que pueden influir en el desarrollo y crecimiento del aneurisma, las guías no incluyen el embarazo como una indicación para la detección. Se recomienda en pacientes con AIC, realizar un adecuado control tensional y a veces se prefiere la cesárea para evitar los cambios hemodinámicos asociados con el parto vaginal, aunque faltan estudios que avalen esta última opción.

- Poliquistosis hepática: No hay estudios concluyentes sobre las complicaciones de la poliquistosis hepática y embarazo. La exposición a estrógenos se asocia con un aumento de los quistes hepáticos, a través del embarazo, los anticonceptivos que contienen estrógenos y la terapia de reemplazo hor-

---

Los individuos con PQRAD tienen un 50% de probabilidades de transmitir la enfermedad a su descendencia

---

monal. Por lo tanto, se deberían evitar los anticonceptivos que contienen estrógenos para reducir los riesgos de empeoramiento de la enfermedad hepática. No existen estudios sobre los estrógenos utilizados para la estimulación ovárica en DGP, por lo que se debe individualizar cada caso.

La clave para un embarazo saludable en mujeres con PQRAD radica en una planificación cuidadosa, que incluya una supervisión adecuada de la función renal, la presión arterial y la proteinuria antes y durante el embarazo. El trabajo en equipo multidisciplinar que incluya especialistas en nefrología, genética y obstetricia es esencial para garantizar una evaluación completa de los riesgos potenciales. En resumen, con un seguimiento médico adecuado, las mujeres con PQRAD pueden disfrutar de la maravillosa experiencia de un embarazo saludable y seguro.



## LITIASIS URINARIAS DE CAUSA GENÉTICA

Una de las patologías que causa mayor repercusión en la calidad de vida y en la actividad laboral o cotidiana durante su fase aguda



**María Ramos Cebrián**

Facultativa especialista  
del Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario y Politécnico  
La Fe de Valencia

### Introducción

La litiasis urinaria es una patología de origen multifactorial, en la que están implicados factores ambientales (climáticos), dietéticos, metabólicos y relacionados con el estilo de vida. Entre ellos también se encuentran los genéticos. Estos pueden ser poligénicos (mutación patogénica en diferentes genes) o monogénicos (mutación patogénica en un único gen).

La litiasis urinaria afecta a un amplio sector de la población, entre el 4 y el 15% aproximadamente y, es una de las patologías que causa mayor repercusión en la calidad de vida y en la actividad laboral o cotidiana durante su fase aguda (dolor cólico). Entre el 10 y el 15% de los cálculos urinarios requieren tratamiento activo y entre el 20 y el 30%, hospitalización. La tasa de recurrencia es de un 50-70% a 5 años si no han llevado o cumplimentado el tratamiento preventivo adecuado.

La litiasis en la edad pediátrica es menos frecuente y se calcula una incidencia de 0,13 – 1,52 casos por cada 1000 admisiones hospitalarias. La incidencia de litiasis infantil se ha multiplicado por cinco en las últimas décadas, y la modificación de los patrones alimenticios es una de las principales

causas. La litiasis infantil es especialmente preocupante debido a la posibilidad de causar lesiones estructurales en el riñón.

La modificación de los patrones alimenticios es una de las principales causas de litiasis infantil.

El conocimiento de las causas que han originado el episodio litiásico es esencial para el correcto diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

La influencia de la carga genética parece jugar un importante papel en la enfermedad litiásica, de modo que generalmente entre el 45% y el 55% de los casos presentan antecedentes familiares (especialmente en aquellos pacientes en los que subyace una alteración metabólica). La hiper calciuria y la hipocitraturia son las alteraciones metabólicas más frecuentes en los pacientes con litiasis urinaria. La forma más frecuente de hiper calciuria es la idiopática. La hiper calciuria idiopática es la situación clínica en la que hay un incremento en la eliminación urinaria de calcio, en ausencia de hiper calcemia y de otras causas de hiper calciuria.

La hiper calciuria idiopática es una condición multifactorial y poligénica que en muchos casos se transmite de forma autosómica dominante y se relaciona con variantes en diversos genes (*single nucleotide polymorphisms* o SNPs) que pueden modular la calciuria o la cristalización de sales cálcicas. Así por ejemplo se han descrito SNPs en CASR (receptor sensor de calcio) o en VDR (receptor de vitamina D). Sin embargo, parece que otros genes intermediarios también podrían estar implicados.

La frecuencia de cálculos urinarios causados por una alteración de causa monogénica es baja (entorno a un 2%), sin embargo, otras revisiones llevadas a cabo en centros de referencia de patología litiásica infantil y de adultos (*stone centers*), la llegan a situar en un 15-30%. Se han identificado más de 30 genes

relacionados con la litiasis urinaria o la nefrocalcinosis (depósito de calcio en el riñón).

Muchas de estas patologías monogénicas que causan litiasis urinaria se deben a tubulopatías primarias o hereditarias, es decir anomalías de la función del túbulo renal. Dependiendo de la función tubular que se encuentre afectada, cada entidad tiene una edad de aparición, unas manifestaciones clínicas y analíticas y, una gravedad y pronóstico propios. La clínica general cuando debutan en la infancia puede ser de astenia, vómitos, retraso de crecimiento, sed y poliuria, acompañado de alteraciones electrolíticas y manifestaciones extrarrenales como alteraciones oculares o hipoacusia.

Otras patologías que pueden causar litiasis urinaria y que se producen por alteraciones genéticas son los errores innatos del metabolismo como las hiper oxalurias primarias. Se deben a mutaciones en diferentes tipos de enzimas hepáticas que conllevan a la no degradación del oxalato con la consecuente eliminación excesiva por orina (hiper oxaluria). Estos niveles elevados de oxalato vencen los mecanismos de excreción renal y hace que se depositen en el riñón produciendo nefrolitiasis e incluso oxalosis sistémica (depósito de oxalatos en otros órganos, como esqueleto, corazón o hígado).

Dada la baja frecuencia de estas entidades y su variabilidad clínica, en ocasiones, el diagnóstico puede retrasarse años, lo que condiciona una peor calidad de vida y pronóstico para el paciente. Es importante identificar estas alteraciones para poder instaurar un tratamiento precoz que prevenga o retrase el daño renal y la necesidad de tratamiento sustitutivo renal. El objetivo de este artículo es hacer una revisión de la mayor parte de las patologías de origen genético que pueden condicionar la formación de litiasis urinaria y, definir el perfil clínico que precise un análisis genético.

## Enfermedad litiásica. Clínica y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas y el diagnóstico de la enfermedad litiásica de origen genético no difieren de la enfermedad de origen no genético.

### Manifestaciones clínicas

La litiasis urinaria suele debutar con un dolor de inicio brusco, de tipo cólico, que va incrementándose paulatinamente y que se irradia de forma característica a fosa ilíaca, labios mayores o testículos

ipsilaterales (cólico nefrítico). Puede asociarse a agitación psicomotriz, crisis hipertensiva arterial, poliuria, urgencia miccional o síntomas digestivos como náuseas o vómitos. En ocasiones puede ser un hallazgo incidental en el contexto de un estudio con pruebas de imagen por otra patología. En los niños suele presentarse con síntomas inespecíficos como dolor abdominal, náuseas o vómitos o incluso irritabilidad.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad litiásica se realiza mediante pruebas de imagen, principalmente radiografía simple de aparato urinario, ecografía renal o una TC sin contraste.

Para el despistaje de la enfermedad genética, en caso de sospecha, se realizarán las pruebas genéticas moleculares si estuvieran indicadas.

## Clasificación de las principales enfermedades genéticas asociadas a la litiasis urinaria

Estas enfermedades se pueden clasificar de distintas formas. Una de ellas, de elaboración propia, atiende a si el defecto se debe a una alteración en la función del túbulo renal, a un error innato del metabolismo o a una alteración anatómica. Dentro del grupo de las alteraciones tubulares, se subclasifican según el segmento del túbulo renal afectado (Tabla 1). Esta clasificación simplifica y resume de forma práctica estas patologías.

Otra forma de clasificarlas es según el tipo de litiasis que producen, tal y como se muestra en las tablas 2, 3, 4. Se describen las principales enfermedades genéticas de acuerdo con el tipo de litiasis (cálcica, úrica o de cistina). En esta misma tabla, se detallan

las características genéticas, clínicas y de laboratorio de cada una de ellas.

## Factores que orientan a patología monogénica en un paciente con litiasis urinaria

En pacientes con historia litiásica, pueden existir una serie de factores que orienten hacia una posible alteración monogénica. Es importante pensar en ellos, dado que se puede instaurar un tratamiento preventivo precoz y así evitar nuevos eventos litiásicos, prevenir o retrasar la posible insuficiencia renal o nefrocalcinosis y, actuar sobre las complicaciones extrarrenales.

Estos factores se recogen en la Tabla 5.

## Edad de inicio

La litiasis infantil es poco frecuente, constituye el 1% de los cálculos urinarios y, de estos, un 40% tiene antecedentes familiares sugiriendo una alteración genética. Por ello, ante un primer episodio litiásico en la época infantil, se debe pensar en una posible causa genética, sobre todo cuanto menor es la edad del paciente. Sin embargo, dada la variabilidad clínica de muchas de estas entidades como la cistinuria o hiperoxaluria primaria tipo I, pueden diagnosticarse en edades más tardías.

Tabla 1. Clasificación de las enfermedades genéticas que ocasionan litiasis urinaria según etiopatogenia

<b>Alteraciones en túbulo proximal</b> Cistinuria Hipouricemia renal Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia Enfermedad de Dent Síndrome de Lowe Tirosinemia I Enfermedad de Wilson Síndrome ARC (artrogriposis, disfunción renal, colestasis)	<b>Alteraciones en el Asa de Henle</b> Síndrome de Bartter Hipomagnesemia con hipercalcemia y nefrocalcinosis Nefrolitiasis asociadas a mutaciones en Claudina 14
<b>Alteraciones en túbulo distal y colector</b> Acidosis tubular renal distal Enfermedad de Liddle Síndrome de Gordon	<b>Errores innatos del metabolismo</b> Hiperoxaluria primaria (metabolismo del glioxalato) Síndrome Lesh-Nyhan (metabolismo de las purinas) Enfermedad de Wilson (metabolismo del cobre) Glucogenosis tipo 1 (metabolismo del glucógeno) Litiasis por 2,8-dihidroxiadenina (metabolismo de las purinas)
<b>Alteraciones del receptor sensible de calcio</b> Hipocalcemia autosómica dominante Hipercalcemia hipocalciúrica familiar Hipercalcemia hipercalcúrica familiar	<b>Anomalía anatómica tubular</b> Riñón en esponja (dilatación túbulo colectores)

Tabla 2. Enfermedades genéticas asociadas a la producción de litiasis cálcicas

Orphanet	Gen Herencia	Proteína alterada	Clínica renal/urinaria	Clínica extrarrenal	Hallazgos Analíticos en sangre	Hallazgos en orina	Composición litiasis	ERC	Nefrocalcinosis Nefrolitiasis	Casos reportados / Prevalencia
Enfermedad de Dent tipo 1	CLCN5(Xp11.22) Ligada a X	Canal de cloro voltaje dependiente CIC-5	Asintomático Poliuria, polidipsia Avidez por la sal	Talla baja Raquitismo	Síndrome de Fanconi Hipopofatemia	Hipercalcúria Proteinuria tubular Síndrome de Fanconi variable Microhematuria	Cálcica	Sí 35-40% a los 30-50 años 75% a los 50-60 años	Nefrocalcinosis 40-50% Nefrolitiasis 30-50%	>250 casos
Enfermedad de Dent tipo 2	OCRL1 Ligada a X	Fosfatidil-inositol 4,5-bisfosfato-5-fosfatasa	Asintomático Poliuria, polidipsia Avidez por la sal	Retraso crecimiento Discapacidad intelectual Catarata parcial Raquitismo	Acidosis tubular rara ƉCPK ƉLDH	Hipercalcúria Síndrome de Fanconi completo Glucosuria rara	Cálcica	Sí	NC NL	< 20 casos
Enfermedad de Lowe (Síndrome oculocerebrorenal OCRL)	OCRL1 (Xq25) Recesivo ligado a X	Fosfatidil-inositol 4,5-bisfosfato-5-fosfatasa	Asintomático Poliuria, polidipsia Avidez por la sal	Retraso crecimiento Discapacidad intelectual Cataratas congénitas BL Glaucoma Hipotonía Trastornos de conducta	Síndrome de Fanconi completo ATR	Hipercalcúria Proteinuria bajo pm Síndrome de Fanconi completo	Cálcica	Sí ERCT en 2ª década de la vida	NC NL	1/500000
Hipomagnesemia Familiar con hipercalcúria y nefrocalcinosis	CLDN16 (3q28) CLDN19(1p34.2) AR	Claudina 16 y 19	Infección urinaria Poliuria, polidipsia Enuresis	Retraso desarrollo Convulsiones Tetania Afectación ocular grave (CLDN19)	Hipomagnesemia Hipocalcemia ATR  incompleta	Hipercalcúria Hipermagnesuria Hipocitratúria	Cálcica	Sí 50% a los 20 años	NC NL	200 casos
Hipocalcemia AD	CASR (3q21.1) GNA11(19p13.3) AD	Receptor sensor de calcio (CaSR)	Variable Asintomático Poliuria	Calambres,astenia, parestesias Convulsiones	Hipocalcemia PTH baja Hiperfosfatemia Hipomagnesemia	Hipermagnesuria	Cálcica	Variable	NC NL	Desconocido >40 familias
Raquitismo hipofosfatemico hereditario con hipercalcúria (RHHC)	SLC34A3 (9q33.2-34.2) AR	Cotransportador NaPT2a	Deshidratación Vómitos	Raquitismo Talla baja Fallo de medro Dolor óseo Debilidad muscular	Hipofosfatemia Ɖ1,25(OH)vitD	Hipercalcúria Hiperfosfatúria	Cálcica	No	NC NL	<1/1000000
Hipofosfatemia dominante con nefrolitiasis u osteoporosis	SCL34A1(5q35) SLC9A3R1(17q25.1) AD	NPT2a NHERF1	En edad adulta Nefrolitiasis	Osteopenia Osteoporosis Fracturas	Hipofosfatemia	Hiperfosfatúria	Cálcica		NL	<1pmp >10 casos

Síndrome de Bartter tipo 1	ORPHA:620217	SLC12A1 AR	Cotransportador Na-K-Cl NKCC2	Defecto concentración orina Pérdida d agua y sal	Polihidramnios Parto prematuro Osteopenia Retraso crecimiento	Hipokaliemia Hipoduremia Alcalosis metabólica Hiperaldosteronismo hiperreninémico	Pérdida de sal Hipercaleiuria	Cálcica	Variable	NC	
Síndrome de Bartter tipo 2	ORPHA:620220	KCNJ1 AR	Canal de potasio ROMK	Similar a Bartter 1	Similar a Bartter 1	Hipokaliemia Alcalosis metabólica Hipercaleiuria Hiperaldosteronismo hiperreninémico	Pérdida de sal Hipercaleiuria	Cálcica	Variable	NC	
Síndrome de Bartter tipo 3 (clásico)	ORPHA:93605	CLCNKB AR	Canal de cloro CLC-Kb	Poluria, polidipsia PA normal o baja	Retraso crecimiento Vómitos Estreñimiento	Hipokaliemia Alcalosis metabólica Hiperaldosteronismo hiperreninémico Hipomagnesemia	Calcúria normal o elevada Pérdida de sal	Cálcica	Variable	NC/NL NC no constante	
Síndrome de Bartter tipo 4	ORPHA:89938	BSND (1p32.3) AR	Barttina	Clinica prenatal severa Polihidramnios materno Poluria Hipostenuria	Parto prematuro Sordera neurosensorial total Fallo de medro	Hipokaliemia Alcalosis metabólica Hiperaldosteronismo hiperreninémico	Hipercaleiuria transitoria Pérdida de sal	Cálcica	Frecuente	NC poco frecuente	
Síndrome de Bartter tipo 5	ORPHA:570371	MAGED2 Ligado a X	Antígeno D2 asociado a melanoma	Prenatal Polihidramnios		Hipercaleiuria transitoria		Cálcica	No	NC	
Acidosis tubular renal	ORPHA93608-9	SLC4A1(17q21.31) AD/AR ATP6V1B1 (2p13) AR ATP6V0A4 (7q34) ) AR FOX11 AR WDR72 AR	AEI Subunidad B1 H+ATPasa Subunidad a4 H+ATPasa	Poluria	Fallo de medro Vómitos Deshidratación Sordera (ATP6V1B1, de aparición tardía ATP6V0A4) Hipoacusia precoz (FOX11) Osteoporosis	Acidosis metabólica hiperclorémica Potasio normal o bajo	pH orina>5.5 Hipercaleiuria Hipocitratúria	Fosfato cálcico	No	NC 60-80% NL	
Hiperoxaluria primaria tipo I	ORPHA:93598	AGXT AR	Alanina Gioxilato aminotransferasa peroxisomal	Litiasis renal en edades tempran o curso oligosintomático ITUs	Oxalosis sistémica	Oxalato y glicolato elevado en ERCT	Aciduria glicólica Hiperoxaluria	Oxalato cálcico monohidrato (whewellita)	SI	NC NL	1-9pmp

Hiperoxaluria primaria tipo 2	ORPHA:93599	GRHPR AR	Glioxilato reductasa/ hidroxipiruvato reductasa	Clinica menos grave que I	Menos frecuente oxalosis sistémica	Oxalato elevado	Hiperoxaluria L-Glicerato elevado	Oxalato cálcico monohidrato (whewellitita)	SI Menos frecuente que en I	NC NL	<50p
Hiperoxaluria primaria tipo III	ORPHA:93600	HOGA1 AR	4-hidroxi-2-oxoglutarato-aldolasa	Curso más benigno que I		Oxalato y Hidroxi-oxo-glutarato (HOG) elevados	Hidroxi-oxo-glutarato (HOG) o glutamato(DHG)	Oxalato cálcico monohidrato (whewellitita)	SI	NC NL	25p

AD: autosómico dominante. AR: autosómico recesivo. NC: nefrocalcinosis. NL: Nefrolitiasis.

ERCT: Enfermedad renal crónica terminal. ITUS: infección del tracto urinario. ATR: Acidosis tubular renal.

Tabla 3. Clasificación de los tipos de cistinurias

	Orphanet	Gen Herencia	Proteína Alterada	Clinica Renal/urinaria	Clinica extrarrenal	Hallazgos en sangre	Hallazgos en orina	Composición litiasis	ERC	Nefrocalcinosis Nefrolitiasis	Casos reportados/prevalencia
Cistinuria tipo A	ORPHA:93612	SLC3A1 AR	rBAT	Litiasis recurrente Urolitiasis bilateral	No		Cistinuria Cristales cistina Aas dibásicos elevados en orina (ornitina, arginina, lisina)	Cistina	No	NL	1-5/10000
Cistinuria tipo B	ORPHA:93613	SCL7A9 AR/AD con penetrancia incompleta	B 0+AT	Litiasis recurrente	No		Cistinuria Cristales cistina Aas dibásicos elevados en orina (ornitina, arginina, lisina)	Cistina	No	NL	
Cistinuria tipo AB	ORPHA:214	SLC3A1 SCL7A1		Litiasis recurrente	No		Cistinuria Cristales cistina Aas dibásicos elevados en orina (ornitina, arginina, lisina)	Cistina	No	NL	140pmp

AD: autosómico dominante. AR: autosómico recesivo. NC: nefrocalcinosis. NL: Nefrolitiasis.

ERCT: Enfermedad renal crónica terminal. ITUS: infección del tracto urinario. ATR: Acidosis tubular renal.

**Tabla 4. Enfermedades genéticas asociadas a la producción de litiasis úricas**

Orphanet	Gen Herencia	Proteína	Clínica renal/urinaria	Clínica extrarrenal	Hallazgos en sangre	Hallazgos en orina	Composición litiasis	ERC	Nefrocalcinosis Nefrolitiasis	Casos reportados/ Prevalencia
Hipouricemia renal tipo 1 y 2	SLC22A12 SLC2A9 AR	URAT1 GLUT9	Asintomática o episodios de daño renal agudo y litiasis úrica inducidos por ejercicio		Hipouricemia	Hiperuricosuria Hipercalciuria ocasional	Ácido úrico	Posible	NL	
Xantiniuria	XDH AR	Xantina oxidoreductasa o deshidrogenasa	Litiasis		Hipouricemia	Hipouricosuria Xantiniuria	Ácido úrico	No	NL	
Síndrome de Lesh-Nyhan	HPRT Recesiva ligada a X	HPRT	Litiasis	Retraso psicomotor Gota	Hiperuricemia	Hiperuricosuria	Ácido úrico	Raro	NL	1-9/1000000

AD: autosómico dominante. AR: autosómico recesivo. NC: nefrocalcinosis. NL: Nefrolitiasis.  
ERCT: Enfermedad renal crónica terminal. ITUS: Infección del tracto urinario. ATR: Acidosis tubular renal.

**Tabla 5. Factores que orientan a patología monogénica en la enfermedad litiasis urinaria**

Factores de alta sospecha clínica de patología monogénica causante de enfermedad litiasis
Edad de inicio precoz
Antecedentes familiares
Consanguinidad
Enfermedad Renal Crónica (ERC)
Nefrocalcinosis
Alta carga litiasis (bilateralidad, número y tamaño de las litiasis)
Alta tasa de recurrencia
Manifestaciones extrarrenales
Alteraciones tubulares acompañantes
Tipo de cálculo (cistina, wehwellitita, xantina, 2,8-dihidroxiadenina)

### **Historia familiar y consanguinidad de los padres**

La influencia de la carga genética parece jugar un importante papel en la litiasis. Hasta un 45-55% de los casos presentan antecedentes familiares. La consanguinidad tiene también un papel relevante, así en zonas en las que el índice endogámico es mayor (como las Islas Canarias), la hiperoxaluria primaria es responsable del 10-15% de casos de enfermedad renal crónica en niños, muy por encima del resto de Europa (<0,5%). Sin embargo, en la enfermedad monogénica, la ausencia de la enfermedad en otros familiares no descarta que la litiasis urinaria se deba a ella.

### **Enfermedad Renal Crónica (ERC)**

La enfermedad renal terminal es rara en pacientes litiasicos crónicos. Normalmente está relacionada con factores metabólicos como la obesidad e hipertensión arterial, con historia de pielonefritis, episodios repetidos de obstrucción del tracto urinario y procedimientos quirúrgicos urológicos. Otra causa de ERC es la causa monogénica. Esta se debe sospechar ante pacientes litiasicos con ERC independientemente de la edad y aunque en entidades como la hiperoxaluria primaria tipo 1, la hipomagnesemia familiar con hiper calciuria o la enfermedad de Dent lo habitual es

que la ERC terminal aparezca en edades tempranas, dada la heterogeneidad genética, bioquímica y fenotípica de estas entidades, hay casos de inicio tardío en edad adulta avanzada.

### **Nefrocalcinosis**

La nefrocalcinosis se trata de un depósito de oxalato y fosfato cálcico a nivel renal. La causa más frecuente en la edad adulta de nefrocalcinosis es el hiperparatiroidismo primario, seguido de la acidosis tubular renal distal (tubulopatía que más frecuentemente se asocia a nefrocalcinosis) y del riñón en esponja medular. En niños, las causas más importantes de nefrocalcinosis son las enfermedades genéticas y los errores innatos metabólicos que se manifiestan en edades muy tempranas. La hiper calciuria se considera el factor de riesgo más importante, pero hay que descartar otros desórdenes metabólicos como hipocitraturia o hiper oxaluria.

### **Carga litiásica y recurrencia**

Hasta el 50% de los pacientes que presentan un episodio de litiasis, volverán a desarrollarlo a los 5 años sin un tratamiento preventivo adecuado. Las entidades genéticas se relacionan con una mayor actividad litiásica como es el caso de la cistinuria, en la que la aparición de cálculos suele ser antes de



Ejemplo de recurrencia masiva (litiasis renal bilateral) en paciente con Enfermedad de Dent tipo 1

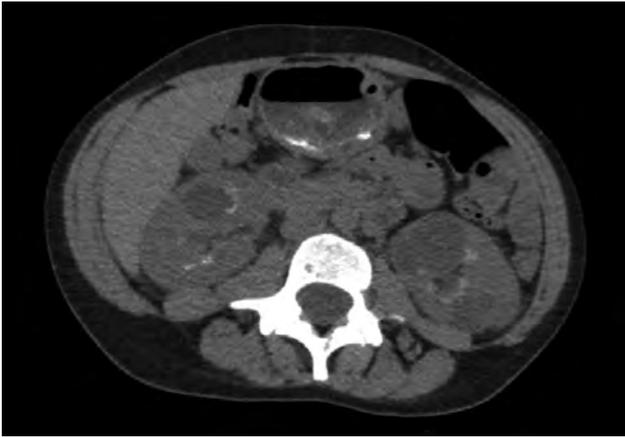


Imagen de tomografía de nefrocalcinosis medular en una paciente afecta de Síndrome de Bartter tipo 3

los 15 años, la litiasis es bilateral en más del 75% de los casos y la tasa de recurrencia es superior al 60% dado que exige un cumplimiento terapéutico muy estricto y suele asociar poca adherencia por parte del paciente.

### Alteraciones tubulares/extrarrenales

Ciertas alteraciones analíticas sanguíneas y urinarias son orientativas de ciertas alteraciones tubulares. Una hipomagnesemia en un paciente con nefrocalcinosis puede orientar a una hipercalcemia familiar con



Cálculo de cistina

nefrocalcinosis y si se acompaña de una alcalosis metabólica a un síndrome de Bartter. Una hipofosfate-mia con proteinuria de bajo peso molecular orienta a una enfermedad de Dent.

La coexistencia de manifestaciones extrarrenales, sobre todo neurológicas, oculares o auditivas pueden hacer sospechar una causa genética. En las tablas 3, 4 y 5 se describen las alteraciones que caracterizan a cada entidad.

### Composición de la litiasis

Es el primer paso para la evaluación metabólica de un paciente formador de litiasis. Un adecuado análisis de la litiasis es fundamental para iniciar el proceso diagnóstico de la alteración metabólica subyacente. La técnica ideal es por difracción de rayos X o la espectroscopia por infrarrojos.

Ciertas alteraciones metabólicas se asocian a tipos específicos de cálculos. Así, los cálculos renales en la hipercalcemia idiopática suelen ser de oxalato cálcico dihidrato (whedellita) o mixtos por fenómenos de enucleación heterogénea (núcleo de urato).

Las litiasis más frecuentes de fosfato cálcico son de dos tipos: carbonato de apatita (cristaliza a  $\text{pH} > 6.8$  y puede estar asociada a infección) y brushita (cristaliza a  $\text{pH} 6.5-6.8$ ) en concentraciones de calcio urinario  $> 300 \text{mg/d}$  y fosfato  $> 1000 \text{mg/d}$ . Las causas más frecuentes de litiasis de carbonato apatita son la hipercalcemia y la acidosis tubular primaria o la ITU. La litiasis de brushita se asocia a hiperparatiroidismo primario o acidosis tubular primaria.

Los cálculos de oxalato cálcico monohidrato (whewellita) son debidos a hiperoxaluria primaria o secundaria.

La litiasis de cistina es patognomónica de la cistinuria, al igual que los cálculos de xantina en la xantínuria y los de 2,8-dihidroxiadenina.

### Tratamiento de la litiasis renal en enfermedades genéticas

El tratamiento específico de la litiasis es en la mayoría de los casos intervencionista. Según las características de la litiasis (tamaño, localización o dureza estimada por las unidades de Hounsfield medidas en la TC sin contraste) los tratamientos aplicados son la litotricia extracorpórea por ondas de choque (tratamiento menos invasivo indicado en litiasis no mayores a 2 cm y de baja dureza) o tratamientos quirúrgicos endourológicos como la ureterorenoscopia o



Cálculo de oxalato cálcico monohidrato

la nefrolitotomía percutánea, para litiasis mayores a 2 cm o de menor tamaño refractarios a la litotricia extracorpórea.

Una vez resuelta la litiasis, el tratamiento debe ir dirigido a evitar la recurrencia de la enfermedad. Las medidas generales recomendadas son alta ingesta de agua que condicione una diuresis abundante, restricción de la sal de la dieta, reducción de la ingesta

de proteínas animales hasta un máximo de 0,8 gr/kg de peso/día, alta ingesta de frutas y verduras y no restricción de alimentos ricos en calcio.

En las patologías monogénicas, el tratamiento debe ser asegurar una correcta ingesta hídrica y reponer los solutos que se pierden en exceso, para proveer inhibidores y disminuir la concentración de promotores de la cristalización urinaria. El tratamiento ha de ser precoz para evitar la progresión a insuficiencia renal. Este tratamiento debe completarse con el tratamiento específico de cada patología.

### Conclusiones

La litiasis renal en ocasiones es la manifestación clínica inicial de otras enfermedades más graves, como el caso de las enfermedades genéticas comentadas.

Debe descartarse causa monogénica en un paciente adulto ante litiasis recurrente, con antecedentes familiares, que presente insuficiencia renal o nefrocalcinosis. En niños, la sospecha es ante el primer episodio litiásico. La primera medida a realizar es el análisis del cálculo y estudio metabólico en sangre y orina, estudiando los promotores e inhibidores de la formación de la litiasis, seguido, si es necesario, del estudio genético específico según la sospecha clínica.

### Bibliografía

- Gee HY, Jun I, Braun DA et al. Mutations in SLC26A1 Cause Nephrolithiasis. *Am J Hum Genet.* 2016 Jun 2;98(6):1228-1234.
- Daga A, Majmundar AJ, Braun DA et al. Whole exome sequencing frequently detects a monogenic cause in early onset nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Kidney Int.* 2018 Jan;93(1):204-213
- Hoppe B, Martin-Higuera C. Inherited conditions resulting in nephrolithiasis. *Curr Opin Pediatr.* 2020 Apr;32(2):273-283
- Howles, S.A., Thakker, R.V. Genetics of kidney stone disease. *Nat Rev Urol* 17, 407–421 (2020)
- Shavit L, et al. What is nephrocalcinosis?. *Kidney International* 2015; 88:35-43
- Gambaro G. Empirical therapy or precision medicine for kidney stone formers in the ‘-omics’ era? *Urolithiasis.* 2019 Feb; 47(1):1-3.
- Orphanet website <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
- Budía A, Broseta E, Luján S, Burgués JP. Manual de Urología práctica. Editorial Elsevier.2015.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.



## DIÁLISIS DOMICILIARIA

Utilidad de las técnicas de diálisis domiciliaria para las personas con enfermedades renales hereditarias



**J. Emilio Sánchez Álvarez**

Presidente de la Sociedad Española de Nefrología  
Jefe de Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario de Cabueñes  
(Principado de Asturias)

Las enfermedades renales hereditarias constituyen una causa frecuente de enfermedad renal crónica y de entrada en los programas de tratamiento renal sustitutivo. Según los datos del Registro Español de Enfermos Renales (REER), en nuestro país suponen alrededor del 8% del total de personas que acceden a los programas de diálisis y trasplante. Dentro de este grupo de enfermedades, la poliquistosis hepatorrenal autosómica dominante es la más frecuente, seguida del síndrome de Alport.

Los Servicios de Nefrología deben informar a las personas con enfermedad renal crónica de las distintas modalidades de tratamiento renal sustitutivo para que puedan optar libremente, según su situación clínica, sus preferencias y estilo de vida.

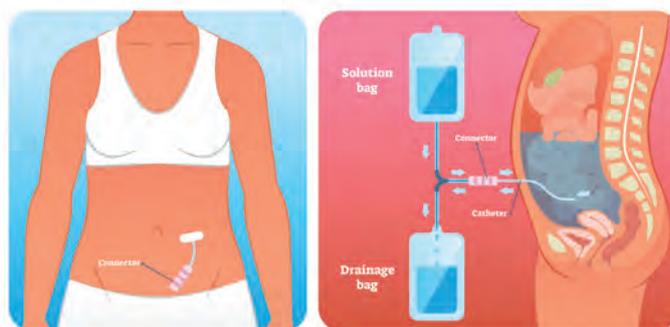
Actualmente existen numerosos motivos para optar por una modalidad de tratamiento renal sustitutivo domiciliaria, tanto en diálisis peritoneal (DP) como en hemodiálisis domiciliaria (HDD), especialmente como terapia inicial. La vida del paciente con enfermedad renal es larga y a lo largo del tiempo puede moverse por las diferentes modalidades. Analicemos a continuación las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas en la población de individuos con enfermedades renales hereditarias.

## Diálisis peritoneal

En ocasiones, los pacientes con una enfermedad renal crónica avanzada que tuvieron a padres o abuelos en diálisis peritoneal manifiestan miedo e incertidumbre a la hora de elegir esta modalidad de diálisis. Y lo hacen porque recuerdan aquella DP que se hacía hace varias décadas, en las que se precisaban muchos intercambios y aparecían infecciones peritoneales recurrentes. Sin embargo, la DP se ha modernizado de forma muy significativa, utiliza soluciones más biocompatibles con mejores resultados clínicos, hay muchas menos infecciones, tenemos cicladoras portátiles que nos permiten dializarnos mientras dormimos y viajar con ellas y finalmente están conectadas a los hospitales mediante una moderna tecnología por lo que se puede hacer el seguimiento de los pacientes en tiempo real, sin que el enfermo salga de su casa.

Por todo ello, la DP puede ser considerada como la mejor forma de inicio de tratamiento renal sustitutivo para la mayoría de las personas con enfermedad renal crónica avanzada. Las principales ventajas clínicas de esta técnica son la mejor preservación de la función renal residual, menos visitas a los servicios de urgencias, menos hospitalizaciones, menos infecciones, siendo además, menos graves al compararse con paciente en hemodiálisis, menos riesgo de hiperpotasemia, mejor manejo del volumen, estabilidad hemodinámica, mejores resultados en los pacientes con insuficiencia cardíaca y mejor supervivencia, al menos los 3 ó 4 primeros años. Además, los estudios que analizan la calidad de vida de las personas que están en DP frente aquellos que van al hospital a la modali-

## Peritoneal Dialysis



dad de hemodiálisis en centro, encuentran que la calidad de vida es mejor en DP y que la satisfacción de los pacientes con la técnica elegida es mejor. Buena parte de la mejor calidad de vida se fundamenta en unas menores restricciones en la alimentación e ingesta de líquidos y mayor autonomía.

Un aspecto destacado es el de los buenos resultados del trasplante renal en aquellas personas que hacen DP como modalidad de diálisis previa. Los pacientes con enfermedades hereditarias, suelen acceder a diálisis a edades más tempranas que la media de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en España, por lo que muchos de ellos van a ser candidatos a recibir un trasplante renal. Según los resultados de un amplio metanálisis con más de 10 mil pacientes incluidos (2), aquellos que provenían de DP tuvieron menos disfunción inicial del injerto y mejor supervivencia del injerto y de la persona a los 5 años.

Otro aspecto a considerar es que para realizar la técnica de DP no va a ser necesario crear un acceso



## Entre las ventajas de la HD domiciliaria destaca su flexibilidad horaria y el número de sesiones semanales a realizar

vascular, las fístulas arteriovenosas, desde las que se extrae y se devuelve la sangre para el proceso de hemodiálisis. Estas fístulas, son el mejor acceso vascular, pero tienen efectos adversos a medio y largo plazo, como el hiperflujo de sangre al corazón, la trombosis del mismo o el mantenimiento de focos de infección. En relación a los catéteres venosos centrales es conocido el riesgo de infección, trombosis, e inflamación asociados a su uso.

La principal desventaja de la DP en las personas con enfermedades hereditarias recae especialmente en aquellas que sufren de poliquistosis. Esto es debido al gran tamaño que pueden alcanzar las vísceras abdominales, tanto los riñones como el hígado. La ocupación de la cavidad abdominal por estos órganos de gran tamaño puede dificultar la colocación de los catéteres peritoneales y también constituyen una fuente de aumento de la presión intraabdominal una vez que se infunden las soluciones de DP que puede favorecer la aparición de fugas o hernias en aquellos sujetos con algún defecto de la pared abdominal. De todas maneras, los resultados, en términos generales son tan buenos como en el resto de pacientes (3) y simplemente hay que estar atento a la presión intraabdominal mediante su medición en consulta y adaptar la pauta de DP a las características del paciente, optando preferentemente con la modalidad de DP automática o reduciendo el volumen de solución de diálisis a infundir.

### Hemodiálisis domiciliaria

También son muchas las ventajas de esta modalidad de tratamiento renal sustitutivo y por eso está aumentando considerablemente su utilización en nuestro entorno. La llegada a los Servicios de Nefrología de los nuevos monitores, más pequeños, compactos y portátiles, junto a la no necesidad de realizar obras en casa para la gestión de los líquidos de diálisis, hace que muchos pacientes se decanten por esta forma de diálisis. En general, el padecer una enfermedad renal

hereditaria no condiciona más ventajas ni riesgos que para el resto de los pacientes con otras patologías.

Aunque existe una mayor complejidad técnica al compararlo con la DP, aprender a realizar las sesiones de diálisis no resulta complicado para la mayoría de los enfermos o cuidadores, por lo que puede ser adecuada para muchos de ellos. Además, algunos modelos disponen de telemonitorización que ayuda a la gestión clínica

de los enfermos y sus tratamientos.

Entre las ventajas de la HD domiciliaria destaca su flexibilidad horaria y de número de sesiones semanales a realizar (generalmente entre 4 y 6); otorga al paciente estabilidad hemodinámica y un buen control de parámetros como potasio o fósforo. Además, al manejar muy bien el volumen suelen ser necesarias menos pastillas para el control de la presión arterial. También la anemia está mejor controlada, con menos necesidades de hierro y eritropoyetina.

Como ya se comentó previamente, los pacientes que acceden a diálisis con una enfermedad hereditaria como base de su patología renal suelen ser relativamente jóvenes por lo que no les resultará complejo manejarse como esta modalidad de tratamiento renal sustitutivo.

Finalmente quiere introducir un término que se está poniendo muy de moda y es el “transición entre técnicas”. Se trata de que los profesionales sanitarios junto a los pacientes bien informados, decidamos en cada momento cuál es la mejor opción de tratamiento renal sustitutivo en cada momento, favoreciendo la transición en tiempo y forma a otra modalidad cuando eso sea lo más conveniente.

Necesitamos pacientes informados y activos, ya que esto redundará en unos mejores resultados clínicos y de calidad de vida.

### Referencias

1. Registro Español de Enfermos Renales; Memoria 2021. [https://senfro.org/contents/webstructure/MEMORIA\\_REER\\_2021\\_PRELIMINAR.pdf](https://senfro.org/contents/webstructure/MEMORIA_REER_2021_PRELIMINAR.pdf)
2. Joachim E, Gardezi AI, Chan MR, Shin JI, Astor BC, Waheed S. Association of Pre-Transplant Dialysis Modality and Post-Transplant Outcomes: A Meta-Analysis. *Perit Dial Int* 2017; 37: 259-265.
3. Portoles JM, Tato AM, López-Sánchez P. Peritoneal dialysis for patients with polycystic kidney disease in Spain. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 493.



## ENSAYOS Y AVANCES

### Ensayos y avances en las enfermedades de Poliquistosis Renal Autosómica Dominante y síndrome de Alport



**Laia Sans**

**Nefróloga**  
Hospital del Mar. Barcelona

#### **Poliquistosis Renal**

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad genética con afectación renal más común y afecta a 1 de cada aproximadamente 800 recién nacidos vivos, representando en nuestro medio el aproximadamente 10% de los pacientes que requieren inicio de terapia renal sustitutiva.

La enfermedad se caracteriza por la aparición y crecimiento de quistes renales y es debida a mutaciones en los genes PKD1 y PKD2, habiéndose también identificado más recientemente mutaciones en los genes GANAB y DNAJB 11 como causantes de la enfermedad. Existen también manifestaciones extrarenales de la enfermedad como pueden ser la hipertensión arterial, los quistes en el hígado y en el páncreas y los aneurismas intracraneales entre otras. A nivel renal, se objetiva una progresiva aparición y crecimiento de quistes renales que condicionan una destrucción del tejido renal sano y un incremento en el volumen renal, a pesar de lo cual la función renal se mantiene estable en las primeras décadas de la vida para posteriormente objetivarse una pérdida progresiva de la función renal.

Se han implicado muchos mecanismos moleculares con la quistogénesis, los cuales terminan provocando una proliferación patológica de las células epiteliales renales que terminan formando quistes, inflamación y fibrosis.

## Ensayos publicados en PQRAD

Son bien conocidos los efectos beneficiosos del bloque del sistema renina angiotensina en fases precoces de la PQRAD tanto en relación a marcadores cardiovasculares como en relación a un enlentecimiento en la velocidad de crecimiento de los riñones. Los análogos de la somatostatina (octreotide y lantreotide) no mostraron efectos beneficiosos en relación a la velocidad de incremento del volumen renal ni en la pérdida de función renal, así como tampoco los inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus). Por otro lado, un pequeño ensayo con estatinas mostró beneficio en relación al enlentecimiento del incremento del volumen renal. De los fármacos testados en el momento, el único disponible en el mercado y que demostró beneficios en relación a la progresión de la enfermedad ha sido tolvaptan, un inhibidor selectivo del receptor V2 de la vasopresina. Tolvaptan está aprobado para pacientes con PQRAD y estadios 1-4 de enfermedad renal crónica en quienes se pueda demostrar o predecir mediante modelos predictivos, una rápida evolución de la enfermedad. Una de las novedades relevantes en este último año ha sido la modificación del algoritmo de selección de pacientes candidatos a recibir el fármaco, considerándose también como potenciales candidatos pacientes de hasta 60 años (previamente solamente se consideraban pacientes de hasta 50 años de edad al inicio del tratamiento) así como pacientes clasificados como categoría 1C en el modelo predictivo de la Clínica Mayo siempre y cuando tengan también una pérdida relevante de función renal en el tiempo o tengan antecedentes familiares con requerimientos de terapia renal sustitutiva en edades precoces (< 58 años).

### Nuevas moléculas y estrategias en estudio para PQRAD

Son varias las nuevas moléculas y estrategias que se están testando para el tratamiento la PQRAD, que son consultables en la página web de clinicaltrials.gov. Mencionamos aquí las principales:

- Existe un estudio en marcha para testar la eficacia de tolvaptan en niños y adolescentes, y no llegó a iniciar la inclusión de pacientes de un ensayo con lixivaptan, otro antagonista del receptor V2 de la vasopresina con teóricamente menor toxicidad

hepática por no confirmación de este teórico efecto beneficioso respecto tolvaptan.

- La demostración que en PQRAD existen alteraciones en el metabolismo de los lípidos y que el acúmulo de glicoesfingolípidos puede condicionar la formación y función de los cilios y la progresión de la PQRAD, llevó a ensayar venglustat (ensayo STAGE PKD, un inhibidor de la glicosceramida sintasa, para evaluar la tolerabilidad y eficacia del fármaco en poliquistosis). El ensayo se terminó precozmente en 2021 por futilidad.
- Similar a lo anterior ocurrió con bardoxolona, una molécula que interfiere con mecanismos de inflamación, y que se testó en el ensayo FALCON recientemente parado también por futilidad.
- A pesar de que desconocemos el estado de inclusión, existe un ensayo con un fármaco inhibidor de los canales de cloro CFTR en pacientes con PQRAD.

---

Una de las novedades relevantes en este último año ha sido la modificación del algoritmo de selección de pacientes candidatos a recibir el Tolvaptan

---

- Bosutinib y tesevatinib, inhibidores de la tirosin kinasa y fármacos utilizados como quimioterápicos, han sido testados para PQRAD ofreciendo beneficios en cuanto a menor incremento de volumen renal (pero no menor pérdida de función renal), presentando sin embargo, un perfil de efectos adversos probablemente no tolerables en el contexto de tratamiento de una PQRAD.
- Existe mucho interés en la vía AMPK como diana terapéutica en PQRAD. Fármacos hipoglicemiantes orales como la metformina o las glitazonas interfieren en esta vía y existen en-

sayos clínicos en marcha para testar su eficacia en PQRAD. En esta misma línea actuarían estrategias como la restricción calórica o el ayuno intermitente, que tras demostrar eficacia en ensayos animales, se proponen para ensayos en humanos.

Finalmente y en relación a la PQRAD, es importante llamar la atención sobre las manifestaciones extrarenales (entre ellas la poliquistosis hepática), a las que los nefrólogos, teniendo en cuenta que somos los especialistas más implicados en la atención de estos pacientes, debemos prestar atención.

## Síndrome de Alport

En la enfermedad de Alport, mutaciones en los genes COL4A3, COL4A4 y COL4A5 conducen a alteraciones en las cadenas del colágeno, componente fundamental de las membranas basales. La enfermedad se caracteriza por progresión a la enfermedad renal tras aparición de microhematuria y proteinuria y por alteraciones auditivas y oftalmológicas asociadas.

En los últimos años se ha prestado especial atención en adecuar la antigua nomenclatura de las patologías relacionadas con alteraciones en la membrana basal, abandonando los términos de membrana basal fina o hematuria familiar benigna para incluir

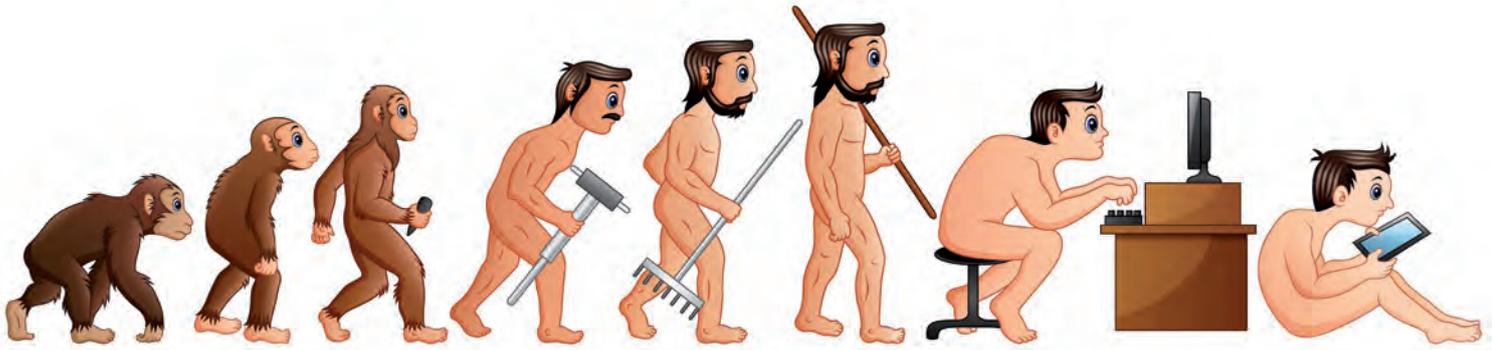
estas patologías y el síndrome de Alport bajo el paraguas de enfermedades renales relacionadas con el colágeno tipo IV. Esto abre el espectro de manifestaciones clínicas asociadas, que pueden ir desde la hematuria aislada hasta la enfermedad renal crónica avanzada con manifestaciones extrarenales. El estudio genético en pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de una enfermedad del colágeno nos permitirá diagnosticar adecuadamente a los pacientes en alguna de las formas de Alport (autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al X) y esto permite adecuar también el pronóstico sobre el riesgo de progresión.

La inhibición precoz del sistema renina angiotensina en el contexto de un síndrome de Alport ha demostrado eficacia. Bardoxolona, una molécula que interfiere con mecanismos de inflamación (y testada también para PQRAD), está siendo testada también para síndrome de Alport, así como anti microRNA21 (lademirsén). Finalmente, y aunque no existe un ensayo clínico específico para demostrar su eficacia en esta patología, dado que se trata de una enfermedad proteinúrica, la utilización de inhibidores de SGLT2 (fármacos inicialmente testados para diabetes tipo 2 y que han demostrado efectos beneficiosos renales y cardiovasculares en pacientes no diabéticos también) parece razonable en la enfermedad de Alport.

---

La inhibición precoz del sistema renina angiotensina en el contexto de un síndrome de Alport ha demostrado eficacia

---



# INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN NEFROLOGÍA

La integración de la IA en la práctica clínica requerirá un cambio en los roles tradicionales de los profesionales de la salud



Roser Torra

Fundació Puigvert. Barcelona

## ¿Qué es la Inteligencia artificial?

La evolución del ser humano se desarrolla de manera paralela a la aparición de la tecnología: enfocado a las necesidades del ser humano en cada momento. En cada etapa de la historia, el hombre ha ido resolviendo sus necesidades gracias al desarrollo de las distintas tecnologías que han estado perfilando la sociedad en la que hoy vivimos.

En este contexto hablamos de revoluciones industriales, definidas como cortos períodos de tiempo en los que técnicas innovadoras y disruptivas cambian la sociedad tal y como se conocía antes de ellas. Cada vez que hay una nueva revolución industrial, los cambios se ven reflejados en el mundo laboral, social, económico y afectan de manera considerable la calidad de vida de las personas.

La primera revolución industrial es la caracterizada por el motor de vapor, la segunda revolución industrial es la que se desarrolló a partir de la electricidad, la tercera vino de la mano de las computadoras y ahora ya podemos decir que estamos frente a la cuarta revolución industrial, gracias a la inteligencia artificial.

Los ordenadores modernos y las técnicas de Inteligencia artificial y “Machine Learning” permiten la gestión rápida y segura de grandes volúmenes de datos generados por la digitalización que estamos viviendo de la sociedad, y eso nos permite organizar todos estos datos de manera muy eficiente para extraer conclusiones y resultados.

IA es la rama del conocimiento que busca construir programas o máquinas que imiten cualidades o comportamientos humanos. La IA no sustituirá a los médicos, pero puede hacerlos mejores profesionales.

En el futuro, la IA se verá y se comportará de manera bastante diferente de lo que es hoy, ya que la IA todavía está en su infancia, pero por el momento, dependiendo del tipo de tareas realizadas por los robots de IA, la IA se ha dividido en 3 categorías diferentes:

### La IA estrecha

Es un tipo de inteligencia artificial enfocada en una única tarea. Posee un rango estrecho de habilidades. Esta es básicamente la IA que existe actualmente. Son aplicaciones que reconocen patrones en datos y emplean esa información para hacer predicciones o tomar decisiones. Cada día interactuamos con este tipo de inteligencia artificial, en Google, en Amazon, en los Traductores en línea, chatbots o con aplicaciones para eliminar correos electrónicos no deseados. Estas aplicaciones de IA han estado enseñadas para comprender el habla o texto en lenguaje natural, y están programados para interactuar con los humanos de forma personalizada y natural. Tienen almacenadas millones de respuestas coherentes a preguntas u órdenes que podemos hacer, y responden con lo que la probabilidad dice que es la respuesta más adecuada.

El secreto para que este tipo de IA funcione es alimentar a los algoritmos con suficientes datos, lo que los programadores llaman “entrenar” suficientemente a sus algoritmos para que reconozcan patrones en datos y empleen esa información para hacer predicciones o tomar decisiones, y respondan de manera adecuada al usuario.

### La IA general (IAG)

La IA general implica un tipo de IA que ha de tener la misma capacidad que el cerebro humano. Esta inteligencia artificial sigue siendo un campo emergente.

Su desarrollo es complejo ya que se usa el cerebro humano como modelo para crearla, pero aún nos

## La IA no sustituirá a los médicos, pero puede hacerlos mejores profesionales

falta conocimiento integral de la funcionalidad del cerebro humano.

Dos ejemplos de IAG serían robots autónomos que puedan navegar por entornos desconocidos y realizar diversas tareas sin la necesidad de ser controlados directamente por un ser humano o sistemas de diagnóstico médico que utilicen IA para analizar síntomas y exámenes médicos y proporcionar diagnósticos precisos de manera autónoma. Ahora mismo estas dos opciones son ciencia ficción.

### La Superinteligencia Artificial (ASI)

Esta Inteligencia artificial equivaldría a una “mente” que es verdaderamente inteligente y consciente de sí misma. Para llegar a este punto y ser llamado ASI, una IA necesitará superar a los humanos en absolutamente todo. El tipo ASI se logra cuando la IA es más capaz que un humano.

Este tipo de IA podrá desempeñarse extraordinariamente bien en cosas como las artes, la toma de decisiones y las relaciones emocionales. Estas cosas son hoy parte de lo que diferencia a una máquina de un humano. En otras palabras, cosas que se creen estrictamente humanas.

El primer paso que se ha realizado en la línea de crear una Superinteligencia artificial son las aplicaciones de Chat GPT. GPT significa Generative Pre-trained Transformers, que se puede traducir como Transformadores Preentrenados Generativos. Estos son un tipo de modelo de aprendizaje profundo que se utiliza para generar textos similares a los humanos. Los usos comunes incluyen:

- Responder preguntas
- Realizar resúmenes
- Traducir texto a otros idiomas
- Genera código
- Crear publicaciones de blog, guiones, historias, conversaciones y otros tipos de contenido.

Aunque otras empresas como Microsoft hayan creado productos similares como Bing, es importante tener en cuenta que la superinteligencia artificial es aún solo un concepto teórico y que no existen ejemplos reales de esta tecnología en la actualidad.

En este artículo vamos a centrarnos en la Inteligencia Artificial estrecha, que es lo que se está trabajando hoy en día de la manera más eficiente en el contexto de diagnóstico de la enfermedad renal genética.

## Aplicación de la inteligencia artificial en medicina

### Machine Learning

Esta es una disciplina del campo de la inteligencia artificial que dota a los ordenadores de la capacidad de identificar patrones en grandes cantidades de datos reales, gracias a un gran número de datos, estadísticas y fórmulas matemáticas, y les permite descubrir patrones i relaciones entre los datos, para que sea capaz de elaborar predicciones.

### Deep Learning

Traducido como aprendizaje profundo, se basa en un conjunto de algoritmos relacionados con el *machine learning*, cuyas aplicaciones en el mundo real son cada vez más tangibles (análisis de imágenes médicas, detección de factores de riesgo en análisis de sangre...).

Se crean modelos estadísticos y matemáticos en forma de reglas o algoritmos que contienen información con datos reales. Se mezclan correctamente estos datos, con el soporte de matemáticos y médicos especializados nos permite extraer información muy concreta y hacer predicciones sobre un diagnóstico muy concreto de una manera muy rápida y eficiente.

La clave para que todo esto funcione es la calidad de los datos introducidos, la cantidad (cuantos más datos, más fiables serán los resultados), que estos datos estén bien organizados y que estén bien interpretados.

### ¿Qué tipos de "machine learning" existen?

Existen dos formas de trabajar con *machine learning*, etiquetando y clasificando los datos de entrada, o





### Machine learning supervisado

Los algoritmos toman grandes cantidades de datos de casos reales de todo el mundo, etiquetados y clasificados por personas. Al algoritmo se le pide que pueda predecir cuál es la etiqueta que le corresponde a cada nueva entrada según lo que ha aprendido con los datos etiquetados anteriormente.

Esta forma de trabajar es útil porque un algoritmo puede trabajar con muchos más datos a la vez que cualquier médico o profesional de la sanidad, y mejorar enormemente la capacidad de diagnóstico.

### Machine learning no supervisado

La tarea es identificar la estructura en los datos sin etiquetas previas, no existe ninguna intervención humana de clasificado ni etiquetado.

En este caso, los algoritmos buscan relaciones o patrones entre grandes cantidades de datos no etiquetados.

Esta forma de trabajar crea formas de ver y diagnosticar a los pacientes de formas distintas de las que conocíamos antes de la inteligencia artificial, ayudar a los médicos a determinar qué pacientes es probable que respondan a terapias similares.

sencillamente entrar los datos de entrada y hacer que el algoritmo busque coincidencias y patrones.

### Pros y contras del uso de Inteligencia Artificial en el diagnóstico de pacientes

La Inteligencia Artificial es buena si se usa:

- Para mejorar la velocidad y la precisión del diagnóstico y la detección de enfermedades.
- Para dar soporte a los profesionales de la salud con la atención clínica.
- Para impulsar la investigación en salud y el desarrollo de medicamentos.

- Para apoyar diversas intervenciones de salud pública, como la vigilancia de enfermedades, la respuesta a epidemias y la gestión de sistemas de salud.
- Para capacitar a los pacientes para que tomen un mayor control de su propia atención médica y comprendan mejor sus necesidades que van cambiando con la enfermedad.

Al mismo tiempo, existen preocupaciones sobre la ética, el sesgo, la privacidad, la fiabilidad y la seguridad del paciente.

# Estudios que relacionan Machine learning con la enfermedad renal

## Sistema de predicción del riesgo de pérdida de aloinjertos en pacientes sometidos a trasplante renal: estudio internacional de derivación y validación

(Fecha del estudio: septiembre 2019)

**Objetivo:** Desarrollar y validar un sistema integrador para predecir el fracaso del injerto renal a largo plazo.

**Participantes:** 7557 pacientes receptores de trasplante renal de 10 centros médicos académicos de Europa y Estados Unidos.

**Herramientas:** Se usaron algoritmos de *machine learning* para evaluar 32 factores pronósticos candidatos para la supervivencia del injerto renal en los enfermos trasplantados de riñón.

**Resultados:** 7557 receptores de trasplante renal incluidos. Este sistema mostró precisión cuando se evaluó en diferentes momentos de la evaluación posterior al trasplante, se validó en diferentes escenarios clínicos, incluido el tipo de régimen inmunosupresor utilizado y la respuesta a la terapia de rechazo, y superó las puntuaciones de predicción de riesgo anteriores, así como una puntuación de riesgo basada únicamente en funcional.

**Conclusión:** Se ha desarrollado una puntuación de predicción de riesgo integradora, precisa y fácilmente implementable para la insuficiencia del aloinjerto renal, que muestra la posibilidad de generalizar entre centros de todo el mundo y escenarios clínicos comunes. Esta puntuación de predicción de riesgos de puede ayudar a guiar el seguimiento de los pacientes y mejorar aún más el diseño y el desarrollo de un criterio de valoración alternativo válido y temprano para los ensayos clínicos.

## Inteligencia artificial y machine learning en nefropatología

(Fecha del estudio: abril 2020)

**Objetivo:** Utilizar tecnologías de inteligencia artificial (IA) para extraer información sobre el diagnóstico, el pronóstico y la capacidad de respuesta a la terapia a partir de biopsias de riñón nativo o trasplantado, de la misma manera que lo haría un nefropatólogo. Este estudio se centra en imágenes de diapositivas completas que se utilizan tradicionalmente en nefropatología, y pretende demostrar cómo la IA puede mejorar la reproducibilidad de los resultados en nefropatología.

**Participantes:** Estudio observacional.

**Herramientas:** Se utilizaron algoritmos de IA para realizar la introducción generalizada de escáneres de portaobjetos de vidrio y servidores de datos en los departamentos de patología de todo el mundo. Estos mismos algoritmos buscaron.

**Conclusiones:** No se puede esperar que la IA ofrezca instantáneamente una solución diagnóstica completa y milagrosa, emulando a un nefropatólogo experto, pero el marcado de leucocitos asistido por IA podría ayudar a diagnosticar el rechazo en trasplantes, mientras que el marcado de glomerulosclerosis focal y segmentaria podría ayudar en el diagnóstico del síndrome nefrótico resistente a los esteroides. Incluso algunas herramientas simples para, por ejemplo, el recuento y la presentación automatizados de glomérulos ya podrían ser útiles en la práctica diaria. Y estos solo son algunos ejemplos de cómo la IA transformará el perfil de trabajo de un nefropatólogo, eliminando trabajos repetitivos que requieren altos niveles de atención.

Se deberán diseñar e implementar procedimientos y reglas para identificar la incertidumbre y anular los resultados cuestionables de la IA cuando el nefrólogo lo considere necesario, quien en última instancia será responsable. Con este fin, los desarrolladores de IA deben asegurarse de que el proceso de toma de decisiones siga siendo transparente. Las aplicaciones de IA deberían complementar la nefropatología tradicional de la mano de los nefropatólogos, eliminando los errores y debilidades propios de los humanos.

## Mejora de la predicción de mortalidad en la enfermedad renal terminal: un enfoque de aprendizaje automático

(Fecha del estudio: mayo 2020)

**Objetivo:** Se combinaron variables masivas recopiladas durante la evolución de pacientes con enfermedad renal terminal (ERT), junto con técnicas de aprendizaje automático para mejorar la predicción de mortalidad en ERT.

**Participantes:** 261 pacientes.

**Herramientas:** Se utilizó Random Forest (RF) que es un algoritmo de *machine learning* para explorar la inferencia de las variables entre los datos recogidos en diagnósticos, exámenes de laboratorio y variables registradas durante las sesiones de hemodiálisis.



**Resultados:** El mejor rendimiento se obtuvo utilizando todas las variables, pero las encontradas por RF tuvieron mejor capacidad predictiva que las elegidas con conocimiento experto de profesionales de la salud. La integración masiva de datos de pacientes supone una mejora excepcional en los modelos predictivos de mortalidad.

**Conclusiones:** El enfoque de aprendizaje automático puede conducir a un cambio de paradigma en el análisis de factores predictivos de mortalidad en Enfermedad renal terminal.

### Desarrollo y prueba de una herramienta de inteligencia artificial para predecir la enfermedad renal terminal en pacientes con nefropatía Ig A

(Fecha del estudio: mayo 2021)

**Conclusión:** Esta herramienta identificó a las personas que tenían un alto riesgo de desarrollar ERT a IgAN y predijo el punto final del tiempo hasta el evento. La predicción precisa es un paso importante hacia la introducción de una estrategia terapéutica para mejorar los resultados clínicos.

### ¿Cómo sabemos si un algoritmo es lo suficientemente bueno para hacer predicciones?

La finalidad última de un algoritmo de *machine learning* orientado al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal, es hacer una predicción realista de cómo evolucionará un dato que no había visto antes. ¿Cómo sabemos que podemos confiar en el modelo?

Un modelo de predicción desarrollado se puede validar de varias maneras y en poblaciones que difieren de la población inicial que ha sido objeto del estudio.

Una **validación interna** no incluye nuevos pacientes, proporciona principalmente información so-

bre la reproducibilidad del modelo creado a partir de los participantes estudiados.

A menudo se considera que la **validación temporal** se encuentra a medio camino entre la validación interna y la externa, porque implica validar el modelo en pacientes nuevos que se incluyeron en el mismo estudio que los pacientes de la población inicial de desarrollo, pero que se muestrearon en un momento anterior o posterior. Proporciona información sobre la reproducibilidad y la generalización de un modelo.

La **validación externa** proporciona principalmente evidencia sobre la generalización a varias poblaciones de pacientes diferentes. Los pacientes in-

---

## Si bien la IA puede mejorar significativamente la atención al paciente, no puede reemplazar la relación médico-paciente, que es un aspecto crítico de la atención médica

---

cluidos en los estudios de validación externa pueden diferir de la población de desarrollo de varias maneras: pueden ser de diferentes países (validación geográfica), de diferentes tipos de centros de atención o tener características generales diferentes.

### **En resumen**

La IA tiene el potencial de revolucionar la atención médica de varias maneras, incluida la medicina personalizada, la detección temprana de enfermedades y las técnicas mejoradas de descubrimiento de fármacos. A nivel de gestión, la IA se puede utilizar para predecir los resultados de los pacientes, las tasas de readmisión y la duración de las estancias hospitalarias en función de los datos de los pacientes. Si bien

la IA puede mejorar significativamente la atención al paciente, no puede reemplazar la relación médico-paciente, que es un aspecto crítico de la atención médica.

En nefrología, el uso de la IA tiene el potencial de generar beneficios significativos, pero es crucial considerar los riesgos y desafíos asociados con la tecnología y desarrollar sistemas para mitigar estos riesgos. Los nefrólogos pronto interactuarán con la IA en su práctica diaria, por lo que es esencial que la comunidad de nefrología sea educada sobre esta tecnología. Comprender los conceptos básicos de la IA y cómo se crean los modelos es un requisito previo para el uso efectivo de la tecnología.

El uso de la IA en el diagnóstico de enfermedades renales hereditarias es muy necesario. Dada su poca prevalencia y la gran variabilidad clínica que presentan, resultan extraordinariamente difíciles de diagnosticar e incluso de ser sospechadas por parte del nefrólogo. Una herramienta de IA de apoyo al diagnóstico de las mismas sería de gran utilidad.

Si bien la IA no reemplazará a los nefrólogos, aquellos que puedan usarla de manera efectiva probablemente se convertirán en mejores profesionales para sus pacientes. Sin embargo, es importante reconocer que la integración de la IA en la práctica clínica requerirá un cambio en los roles tradicionales de los profesionales de la salud, y que habrá una necesidad de capacitación y educación continuas para garantizar que la IA se use de manera efectiva y ética.

# ¿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](mailto: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](http://www.airg-e.org)



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

[www.airg-e.org](http://www.airg-e.org)