

# NEFROGEN 18

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)

## ENFERMEDAD DE GITELMAN

Antonio, padre de Emma. Entrevista

## ENFERMEDADES RENALES GENÉTICAS

Enfermedad de Gitelman

Transplante renal infantil

Retos en el manejo de enfermedades renales hereditarias

Hiperoxaluria Primaria Tipo-I

Nefropatía por mutaciones en el gen *HNF1β* (displasia renal monogénica *HNF1β*)

Terapia génica: ¿en qué punto estamos?

Acidosis Tubular Renal distal (ATRd)

El proceso de autorización y acceso al mercado de los medicamentos huérfanos

(P)Rehabilitación en pacientes candidatos a transplante renal. ¿Qué tengo que saber?



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
ENFERMEDAD DE GITELMAN	
PEDRO ARANGO SANCHO .....	4
ENTREVISTA	
Antonio, padre de Emma .....	5
ENFERMEDAD DE GITELMAN	
PEDRO ARANGO SANCHO .....	7
TRANSPLANTE RENAL INFANTIL	
YOLANDA CALZADA BAÑOS .....	15
RETOS EN EL MANEJO DE ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS	
CRISTINA CASTRO ALONSO .....	18
HIPEROXALURIA PRIMARIA TIPO-1	
DRA. GLORIA FRAGA .....	22
NEFROPATÍA POR MUTACIONES EN EL GEN <i>HNF1β</i> (DISPLASIA RENAL MONOGÉNICA <i>HNF1β</i> )	
VÍCTOR LÓPEZ BÁEZ .....	29
TERAPIA GÉNICA: ¿EN QUÉ PUNTO ESTAMOS?	
ANNA MESEGUER NAVARRO .....	33
ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL (ATRd)	
VÍCTOR M. GARCÍA NIETO .....	40
EL PROCESO DE AUTORIZACIÓN Y ACCESO AL MERCADO DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS	
CARIDAD PONTES .....	46
(P)REHABILITACIÓN EN PACIENTES CANDIDATOS A TRANSPLANTE RENAL. ¿QUÉ TENGO QUE SABER?	
RAQUEL SEBIO GARCÍA .....	53

## *Un buen momento*

La enfermedad renal ha sido tradicionalmente la gran olvidada de nuestro sistema sanitario. A pesar de afectar a más de un 10% de la población y a que las previsiones indican que irá en aumento y que podría entrar entre las 5 primeras causas de mortalidad en 2040 (ahora está entre las 10 primeras).

Este olvido ha contribuido sin duda que la ERC tenga una tasa de infradiagnóstico que se estima puede alcanzar hasta 2/3 del total. El reciente estudio GENSER de la Sociedad Española de Nefrología mostraba que en 1 de cada 5 pacientes diagnosticados con ERC no se conoce el origen de su enfermedad.

Y todo ello a pesar que la ERC tiene un coste elevadísimo para el sistema sanitario, que se acerca al 5% del gasto sanitario público, más de 4.000 millones de euros.

Y si la enfermedad renal se encuentra en esta situación, ya podemos imaginar que las enfermedades renales hereditarias que suponen solamente un 10% del total de casos de ERC en adultos, están todavía mucho más atrás en las prioridades sanitarias.

Pero a pesar de esta realidad hay motivos para el optimismo. Las nuevas terapias génicas son una esperanza para las enfermedades genéticas y están irrumpiendo con una velocidad nunca antes vista en medicina. Las terapias génicas y las técnicas de edición genética como CRISPR está dando lugar a tratamientos curativos de algunas enfermedades hereditarias, que se hubiesen considerado ciencia ficción hace solo una década. Todo es muy reciente, pero avanza rápidamente y van a suponer toda una revolución en medicina. En el caso de las enfermedades renales hereditarias, el interés que despiertan entre los profesionales se está incrementando exponencialmente en los últimos años y está directamente relacionado con la aparición de estas nuevas técnicas.

También recientemente hemos conocido la decisión del Ministerio de Sanidad por reconocer la especialidad de genética, algo muy demandado por las asociaciones profesionales y de pacientes en España.

Todos estos síntomas nos hacen vislumbrar un futuro mejor para las personas con enfermedades renales hereditarias y los profesionales coinciden en que nos encontramos en un momento dulce y que en los próximos años veremos grandes avances que sin duda podrán beneficiar a las futuras generaciones. Tenemos motivos para el optimismo y para reforzar nuestra labor en AIRG, pues en esta revolución que se avecina, las asociaciones de pacientes tenemos que desempeñar un papel crucial para que nuestro punto de vista y nuestras necesidades sean la principal prioridad.

**Antonio Cabrera**  
Vocal de la junta directiva de AIRG-E

# REVISTA NEFROGEN

**NEFROGEN 12**  
Revista de la asociación para la información y la investigación de enfermedades renales genéticas

**AIRG**  
España  
www.airg-e.org

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

**AIRG**  
España  
www.airg-e.org

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

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

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



**NEFROGEN 14**  
Revista de la asociación para la información y la investigación de enfermedades renales genéticas

**AIRG**  
España  
www.airg-e.org

**ASOCIACIÓN**  
Trasplante hepatorenal. 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... ¿Tendré que empezar diálisis? Guía de poliquistosis renal autosómica dominante para pacientes. Hipertensión primaria tipo 1. Ejemplo de enfermedad ultra rara.



**NEFROGEN 15**  
Revista de la asociación para la información y la investigación de enfermedades renales genéticas

**AIRG**  
España  
www.airg-e.org

**ASOCIACIÓN**  
Un momento casi mágico

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

**BIENESTAR EMOCIONAL Y SALUD**  
Vivir bien con una enfermedad o condición crónica. La alimentación, un aspecto clave en la enfermedad renal crónica

**ENFERMEDADES RENALES GENÉTICAS**  
Nuevas herramientas terapéuticas. Rasguño Hipoalérgico (XLIH). Ensayos clínicos en enfermedades renales hereditarias activas en España. Impacto del COVID-19 en las familias de los pacientes pediátricos trasplantados. FEDERGO - Federación Europea de Enfermedades Renales Genéticas



**NEFROGEN 16**  
Revista de la asociación para la información y la investigación de enfermedades renales genéticas

**AIRG**  
España  
www.airg-e.org

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

**DIABETES INSÍPIDA NEFRÓGICA**  
Defensa, madre de Ilir Labarba Askas. 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 2022

**WEBINARS**  
¿Qué es la Drogasa 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?



**NEFROGEN 17**  
Revista de la asociación para la información y la investigación de enfermedades renales genéticas

**AIRG**  
España  
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. Líneas surtidas de causa genética. Diálisis domiciliar. Ensayos y avances. Inteligencia artificial en nefrología

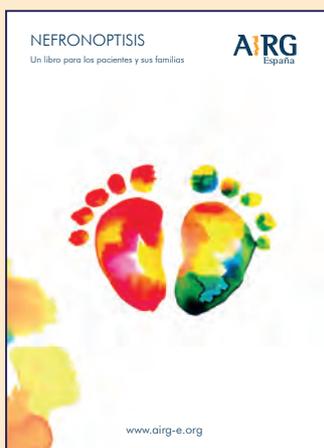
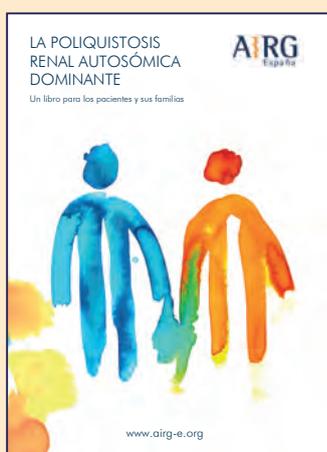


Esta revista está diseñada para ayudar y proporcionar información sobre las enfermedades genéticas.

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

# 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)**

# ENFERMEDAD DE GITELMAN



## PEDRO ARANGO SANCHO

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

La enfermedad de Gitelman (EG) es una enfermedad minoritaria (prevalencia 1:40.000) muy bien diferenciada y cada vez mejor conocida, producida por mutaciones con pérdida de función del gen *SLC12A3* (encargado de codificar el cotransportador sodio-cloro sensible a las tiazidas –NCC– del túbulo distal en el riñón), reduciéndose con ello la absorción de sal a este nivel. Se trata de una enfermedad que presenta una amplia variabilidad en su forma de presentación (desde pacientes sin síntomas a síntomas graves) con pacientes que pueden ver reducida llamativamente su calidad de vida, a pesar del habitual buen pronóstico que se le ha asignado. Es la tubulopatía hereditaria más frecuentemente detectada en adultos (solo el 20% debutan en la primera infancia, siendo más habitual en la adolescencia o la edad adulta).

El diagnóstico de la EG se basará en las manifestaciones clínicas (frecuentemente debutando como síntomas musculares leves como hormigueos –parestias–, en la cara), las alteraciones analíticas (alcalosis metabólica con niveles de potasio bajo en sangre –hipopotasémica– y niveles de calcio bajos en orina –hipocalciúrica–, en

ocasiones junto a niveles bajos de magnesio en sangre –hipomagnesemia–) y el estudio genético. Otros síntomas frecuentes serán la avidez por la sal, síntomas musculares, palpitaciones, sed e hipotensión arterial, con desarrollo en el tiempo en algunos casos de calcificaciones en los cartílagos de las rodillas (condrocalcinosis), progresión a hipertensión, arritmias, diabetes tipo II o enfermedad renal crónica. Durante el embarazo, suele aumentar la necesidad de tratamiento, con alguna pérdida fetal descrita en el tercer trimestre, pero siendo la mayoría de los embarazos exitosos.

Aunque el pronóstico habitualmente es bueno, la astenia o la debilidad muscular son manifestaciones cotidianas frecuentes que deteriorarán la calidad de vida de los pacientes, poniendo en duda el carácter leve que se ha asignado a esta enfermedad. Actualmente no existe un tratamiento específico, más allá de mejorar los efectos de la depleción de volumen corporal y la corrección del potasio, el magnesio y la sal mediante pautas dietéticas y/o suplementos orales, siendo a pesar de ello en ocasiones imposible normalizar sus niveles.

CONVERSAMOS CON...

# Antonio, padre de Emma

## ■ ¿Cuándo y cómo empezó todo?

**ANTONIO:** Desde los 2 años cuando padecía gripe, alergias o gastroenteritis principalmente, siempre derivaba a ingresos y su pediatra en una de estas últimas ocasiones la vio muy deshidratada y tan mal que nos remitió al Hospital de Manzanares con carácter urgente.

**EMMA:** Yo no recuerdo por mí misma cuándo empezó todo porque era muy pequeña, a día de hoy sí puedo temporalizarlo por lo que me tienen contado mis padres y por mis informes, lo único que recuerdo es estar más tiempo ingresada que en mi casa.

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

**ANTONIO:** No la conocíamos.

A través de la doctora de pediatría del Hospital de Manzanares que indagó y profundizó en su sintomatología y que nos derivó al servicio de Nefrología del Hospital Gregorio Marañón conocimos al Dr. Luque, quien nos dio toda la información.

**EMMA:** No, no conocía la enfermedad ni siquiera sabía que existía nada de esto ni tampoco que había médicos especializados en nefrología. Poco a poco fui aprendiendo gracias al Dr. Luque, él siempre me aconsejaba e intentaba concienciar-me desde pequeña de lo que tenía y de cómo tendría que cuidarme el resto de mi vida.



También cuando empecé a utilizar el ordenador y el móvil, busqué más información por mi cuenta con la ilusión y esperanza de creer que yo encontraría la solución definitiva a esta enfermedad para no tener que tomar nunca más pastillas, era una niña.

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

**ANTONIO:** Con bastante temor, malestar y muchísimas dudas inicialmente. Gracias al mencionado Dr. Luque que nos fue ayudando enormemente y aclarando todas las dudas, lo fuimos normalizando.

**EMMA:** Desde mi punto de vista, tenía mucho miedo de ser distinta a los demás, pero lo he ido aceptando y entendiendo bien conforme he ido creciendo y madurando. Todo lo que he vivido en estos años, al final te hace entender mejor lo que te pasa, conoces tu cuerpo mejor y cómo reacciona, la experiencia de esta enfermedad creo que es lo que me ha hecho entenderlo poco a poco y darle normalidad.

■ **¿Te preocupaba que Emma llegara a tener una vida normal, como el resto de los niños de su edad?**

**ANTONIO:** Totalmente, era una preocupación constante en los primeros años.

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

**ANTONIO:** Que se tomara el tratamiento ya que lo llevaba fatal y forzado, con toda la razón... El potasio aspártico del tratamiento inicial era intratable e imbebible.

**EMMA:** Si soy sincera a día de hoy con la edad que tengo solamente diría la limitación de tener que ir siempre con pastillas a cualquier viaje que haga, pero esto solo es si lo pienso de forma muy negativa porque realmente no es algo que me limite en nada porque lo tengo muy asumido y normalizado. Si la pregunta me la llegáis a hacer años atrás... mi respuesta sería distinta. Lo que más difícil me resultaba es que no me viese nadie de mi colegio/instituto tomar nada en las excursiones para no tener que explicar lo que me pasaba y así evitar sentirme rara o distinta a los demás. Los pinchazos tan seguidos, los ingresos y recaídas, las gastroenteritis... eso ya significaba irme al hospital de nuevo, los distintos tratamientos, pastillas y sabores horribles que he probado, para mí todo eso ha formado parte de mis traumas y pesadillas.

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

**ANTONIO:** Bastante irregular, además de lo que os hemos explicado, por otras sintomatologías derivadas de dicha enfermedad como cuadros de tetania (calambres, hormigueo, debilidad muscular), bajadas de potasio, magnesio, arritmias y taquicardias, etc...

**EMMA:** La evolución de mi enfermedad durante los primeros años ha sido horrible porque era complicado ajustar bien del todo el potasio y el magnesio. Muchas idas y venidas, muchos ingresos y pruebas, pero en cuanto alcancé casi la adolescencia todo mejoró y estaba más controlado. A día de hoy he tenido que ir muy pocas veces a urgencias por bajadas súbitas de potasio y magnesio. Tomando mi medicación puedo hacer vida normal como cualquier persona. Supongo y espero que el resto de mi vida sea igual de estable o incluso mejor porque intento cuidarme lo máximo posible.

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

A estas alturas lo tenemos aceptado, llevándolo con la mayor normalidad posible, sin dejar de luchar por ello en el día a día.



## ENFERMEDAD DE GITELMAN

Debido a los avances en genética y medicina molecular, hoy en día la enfermedad de Giltelman es una enfermedad minoritaria muy bien diferenciada y cada vez mejor conocida



**Pedro Arango Sancho**

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

### Introducción

La enfermedad de Gitelman (EG) –prevalencia 1:40.000– (OMIM #263800) ha sido considerada, desde su descripción por Gitelman en 1966, la “hermana pequeña” del síndrome de Bartter debido a su teórico buen pronóstico y al carácter habitualmente leve de su sintomatología. Debido a los avances en genética y medicina molecular, hoy en día la EG es una entidad muy bien diferenciada y cada vez mejor conocida, con características clínicas y analíticas diferenciales y una amplia variabilidad en sus formas de presentación, existiendo casos que pueden repercutir llamativamente en la calidad de vida de los pacientes [1]. Además, actualmente es la tubulopatía hereditaria más frecuentemente detectada en adultos.

El diagnóstico de la EG se basará en las manifestaciones clínicas, las alteraciones analíticas clásicas (alcalosis metabólica con niveles de potasio bajo en sangre –hipopotasémica– y niveles de calcio bajos en orina –hipocalciúrica–, habitualmente junto con niveles bajos de magnesio en sangre –hipomagnesemia–) y el estudio genético

(que debe incluir técnicas como MLPA y análisis de mutaciones intrónicas). También hay que recordar que, dada la amplia variabilidad de presentación de la enfermedad, podemos encontrar desde pacientes sin síntomas (hallazgo analítico incidental) hasta aquellos con sintomatología grave, siendo la forma más frecuente de debut síntomas musculares leves, habitualmente como hormigueos (paresias) en la cara.

La primera publicación de Gitelman, Graham y Welt en 1966 mencionaba una enfermedad familiar (3 adultos, 2 de ellos hermanos) en la que los pacientes presentaban alcalosis en la sangre junto a niveles bajos de potasio y una peculiar susceptibilidad a espasmos musculares (espasmos carpopedales) incluso con contracciones musculares sostenidas generalizadas (tetania) debido a niveles de magnesio en sangre persistentemente disminuidos de forma subyacente [2]. Durante más de 20 años sólo se le consideró una variante del síndrome de Bartter (una enfermedad renal tubular con pérdida de sal y potasio, en la que en ciertos casos puede acompañarse de niveles bajos de magnesio), creencia apoyada, entre otros hallazgos, por la presencia de las alteraciones descritas, junto con el hallazgo de niveles elevados de renina y aldosterona, común en ambas entidades. El primer dato

claramente diferencial entre ambas, que inició el concepto de EG como entidad diferenciada, fue aportado por el grupo de Rodríguez-Soriano en 1987 (y confirmado posteriormente) al destacar que los pacientes con EG presentaban niveles de calcio bajos mantenidos en orina (hipocalciuria) a diferencia del síndrome de Bartter, en el que estos eran elevados (hipercalciuria) [3]. Esto, unido a estudios que demostraron la ausencia de respuesta ante ciertos fármacos (tiazidas) en estos pacientes a diferencia del Sd. Bartter [4], ayudó a caracterizar la enfermedad como la entidad completamente independiente que conocemos hoy.

No fue hasta 1996 cuando Simon et al. descubrieron que las mutaciones de pérdida de función en el gen *SLC12A3* (localizado en el cromosoma 16 y que se encarga de formar el cotransportador sodio-cloro sensible a las tiazidas –NCC– del túbulo distal) eran la causa de la EG [5], reduciendo el transporte de sal a este nivel.

### Principales manifestaciones clínicas

Partiendo de la base de que la EG es una entidad que presenta una importante variabilidad en su presentación clínica, las principales manifestaciones asociadas (por orden de frecuencia) se muestran en la siguiente figura [6].

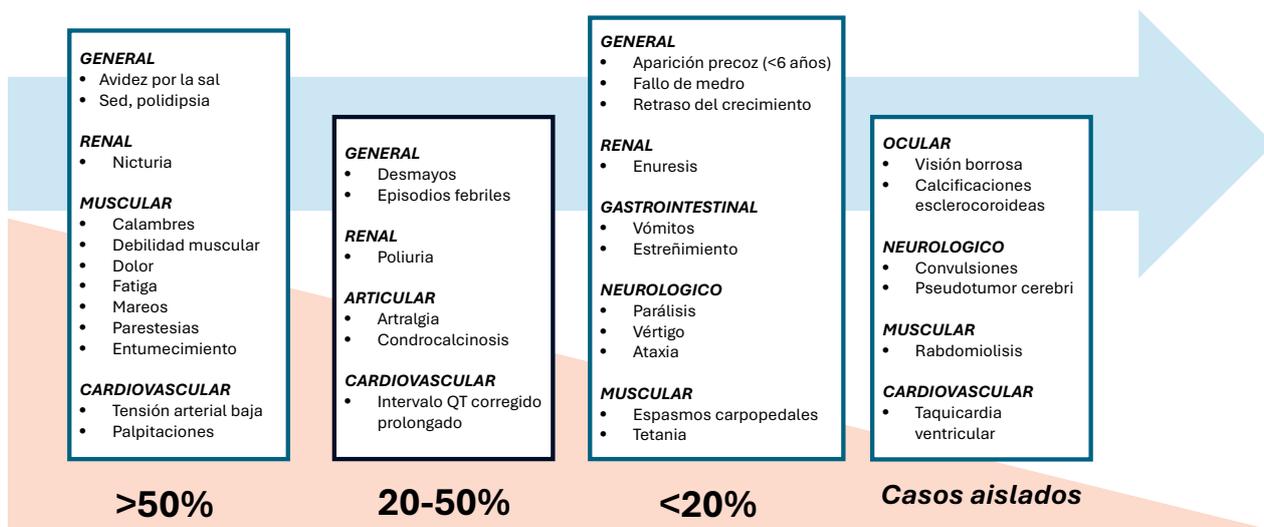


Figura 1. Principales manifestaciones clínicas de la EG. Modificada de referencia<sup>6</sup>

El antecedente de aumento del líquido amniótico durante el embarazo (polihidramnios) es muy raro (ocasionalmente incluso se ha descrito lo contrario: oligohidramnios [7]), apareciendo rara vez (20%) en esta enfermedad los síntomas en la primera infancia, detectándose estos habitualmente durante la adolescencia o la edad adulta como síntomas neuromusculares leves como hormigueos (paresias), especialmente en la cara. En algunos casos, y debido a los síntomas leves que puede presentar, su detección es incidental en analíticas realizadas por otro motivo, a menudo detectándose niveles bajos de potasio (hipopotasemia) y/o magnesio (hipomagnesemia). La presencia y gravedad de los síntomas se ha relacionado con la intensidad de la hipomagnesemia [8].

Otros síntomas frecuentes son la avidez por la sal, síntomas musculares (fatiga, debilidad, dolor, calambres, hormigueos o entumecimiento), palpitaciones, sed (polidipsia) y presencia de hipotensión arterial. Aunque menos frecuente, la posible aparición en la edad adulta de calcificaciones en los cartílagos (condrocalcinosis), predominantemente en las rodillas (el importante papel del magnesio en el aumento de la solubilidad de los cristales de pirofosfato cálcico y como facilitador de la actividad de las pirofosfatasas hace que el déficit habitual de este ion en la EG conduzca a la posibilidad de depósito de estos cristales en las articulaciones, así como en la esclerótica en el ojo –calcificaciones esclerocoroideas–) [9]. Aunque la reducción de la presión arterial es constante al inicio de la enfermedad (se ha demostrado que las mutaciones en *SLC12A3* protegen contra el desarrollo de hipertensión [10]), con la progresión de esta puede desarrollarse hipertensión en algunos casos [11], probablemente en relación con la activación crónica del sistema hormonal encargado (sistema renina-angiotensina-aldosterona –SRAA–) de intentar minimizar la pérdida de sal [12].

El retraso del crecimiento y la talla baja no son frecuentes, aunque se han descrito en algunos pacientes, relacionándose con hipopotasemia, hipomagnesemia y, en algunos casos, con una posible

alteración del eje de la hormona del crecimiento [13]. Finalmente, debido a la disminución del calcio en la orina y a su relativa mayor disponibilidad en sangre, se produce una mayor densidad mineral y una menor tasa de remodelado del hueso [14].

Otra manifestación menos frecuente pero que debe considerarse y buscarse activamente en estos pacientes por su potencial gravedad son las alteraciones de la conductividad “eléctrica” cardíaca (alargamiento del intervalo QT corregido), con la posibilidad de desarrollar arritmias potencialmente mortales [15] debido a los cambios

“eléctricos” en las células musculares cardíacas secundarios a la hipomagnesemia e hipopotasemia prolongadas. Se han descrito casos aislados de convulsiones en pacientes con EG (tanto en situaciones de hipomagnesemia como de normomagnesemia) [16] y varios estudios han descrito la relación con anomalías a largo plazo en el metabolismo de la glucosa y la secreción de insulina [17] con el desarrollo de diabetes tipo II y enfermedad renal crónica [18] en algunos pacientes. También se han descrito episodios de daño muscular agudo (rabdomiólisis) [19] asociado o no a daño renal, en casos de hipopotasemia grave.

Punto aparte merece la infrecuente asociación entre EG y otras patologías renales (patología glomerular) detectada por la presencia de niveles elevados de proteínas en la orina (proteinuria, incluso grave –rango nefrótico–) en algunos casos [20], [21], [22]. Un análisis retrospectivo realizado en 36 pacientes con EG reveló la presencia de proteinuria con función renal conservada en el 16,6% [23].

### **¿Hay algún problema adicional durante el embarazo?**

Durante el embarazo, las pérdidas de magnesio y potasio aumentan en estas pacientes [24], no siendo infrecuente encontrar mayor dificultad para su control con la suplementación habitual y aumentándose la sintomatología, habiéndose descrito buenos resultados con el uso de amilorida [25]. Esta corrección no será estrictamente necesaria para un embarazo exitoso, cursando la

Debido a los avances en genética y medicina molecular, hoy en día la EG es una entidad muy bien diferenciada y cada vez mejor conocida

mayoría de ellas sin complicaciones. Sin embargo, se han descrito pérdidas fetales en el tercer trimestre en estas pacientes.

El por qué las pacientes embarazadas con EG tienen mayores pérdidas tubulares de magnesio y potasio ha sido objeto de debate. El empeoramiento de la hipopotasemia en este periodo podría explicarse quizá por el aumento de la actividad del eje hormonal previamente descrito (SRAA) durante el embarazo, entre otros.

### ¿Y siempre se presenta igual en la analítica?

No. Los niveles de potasio bajos en la sangre y los de calcio bajos en la orina son las alteraciones más constantemente descritas. A pesar de que los bajos niveles de magnesio son una de las características más habituales de la enfermedad, la presencia de niveles normales no es infrecuente. Sí que se ha relacionado, por parte de algunos grupos, la intensidad de la hipomagnesemia con la gravedad de

los síntomas. Además, la hipomagnesemia puede desarrollarse progresivamente durante la infancia, por lo que su ausencia al inicio de los síntomas no excluye la enfermedad.

Por otro lado, raras veces han sido descritos pacientes con hipocalcemia. Se ha intentado explicar este hallazgo [26] asociándolo con algunas mutaciones específicas (mutaciones frameshift en homocigosis de *SLC12A3*), aunque la teoría más aceptada actualmente es que podría estar relacionada con una disminución de la síntesis y liberación de hormona paratiroidea (20%) como consecuencia de una disminución de la actividad del receptor sensible al calcio secundario a la hipomagnesemia [27] y/o al propio balance positivo de calcio. A diferencia del síndrome de Bartter, la pérdida de sal y agua es menos marcada en la EG porque la capacidad de concentración de la orina suele estar preservada, aunque debemos considerar el efecto directo negativo de la hipopotasemia sobre esta.

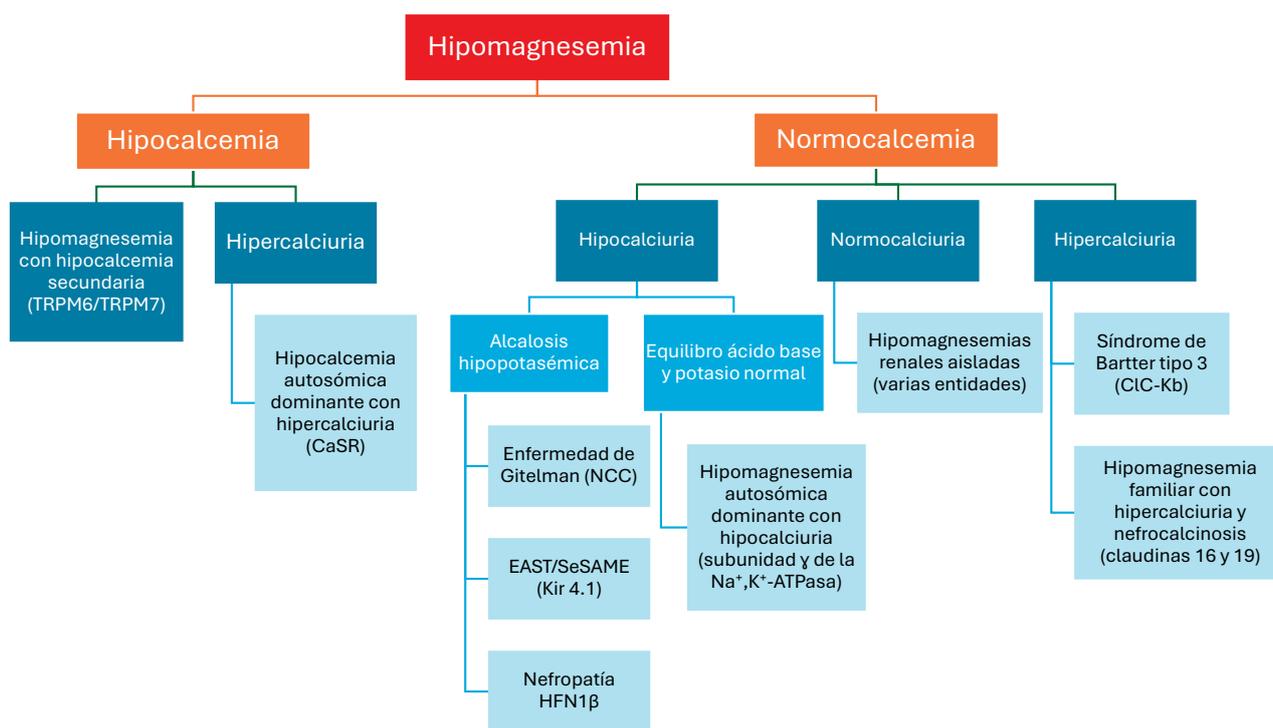


Figura 2. Diagnóstico diferencial de las principales hipomagnesemias de causa renal.

### ¿Es más frecuente la enfermedad de Gitelman en ciertas poblaciones?

Cabe destacar que, a nivel genético, existen mutaciones que parecen ser específicas de diferentes grupos poblacionales, como es el caso de las mu-

taciones Arg642Cys o Thr180Lys en la población japonesa [28]. Mención especial merece la etnia gitana, comunidad especialmente expuesta a esta enfermedad, especialmente en nuestro país. Aunque es difícil estimar el grado de endogamia en las

comunidades gitanas, se han descubierto más de nueve mutaciones que parecen ser específicas de sus miembros [29]. De hecho, la mutación c.1180 + 1G>T (sustitución de guanina por timina en la posición 1) del intrón 9 del gen *SLC12A3*, es una mutación única y exclusiva de la etnia gitana y ha sido estudiada por el grupo de nefrología pediátrica y el laboratorio de biología molecular del Hospital Universitario Central de Asturias (Dres. Coto y Santos), sugiriéndose que constituiría una mutación de origen antiguo extendida por toda Europa en esta etnia [30]. Recientemente, este mismo grupo ha identificado una segunda mutación fundadora del gen *SLC12A3*, c.1939 G>A, en pacientes gitanos que no presentan la variante anterior (siendo esta un cambio de valina por metionina en el residuo 647 de la proteína NCC) [31].

### **Pronóstico y tratamiento**

Los pacientes con EG habitualmente se han descrito clásicamente con un pronóstico aceptable, aunque la astenia y la debilidad muscular son manifestaciones cotidianas frecuentes que, como ya hemos comentado, deterioran la calidad de vida de los pacientes y ponen en duda el carácter leve que clásicamente se ha asignado a esta enfermedad. Como ya se ha mencionado, la presencia de alteraciones del ritmo cardiaco o la asociación a largo plazo de hipertensión, diabetes mellitus tipo II y enfermedad renal crónica deben tenerse en cuenta y buscarse activamente en su evolución.

A pesar de los avances en genética clínica y biología molecular y de un conocimiento cada vez más exhaustivo de la enfermedad, actualmente no existe un tratamiento específico para la EG. El manejo se basa principalmente en mejorar los efectos de la depleción de volumen corporal y la corrección de los productos séricos alterados (potasio, magnesio, sal) mediante pautas dietéticas y/o suplementos orales. Se recomienda claramente una dieta rica en sodio, potasio y magnesio, independientemente de la necesidad posterior de suplementos, aunque las necesidades serán muy variables. Dado que el magnesio tiene un efecto inhibidor sobre la secreción de potasio en el riñón, en caso de deficiencia de magnesio se pierde más potasio en la orina, lo que dará lugar a niveles bajos de potasio en sangre [32]. Esto explica la necesidad, en el caso de pacientes con ambos trastornos (hipomagnesemia e hipopotasemia), de inten-

tar corregir primero la hipomagnesemia. Se prefieren para ello los preparados de liberación lenta de magnesio y potasio en formulaciones a base de cloruro (para favorecer la pérdida de cloruro en la orina), y las directrices actuales recomiendan niveles objetivo de potasio >3 mmol/L y de magne-

---

A pesar de los avances en genética clínica y biología molecular y de un conocimiento cada vez más exhaustivo de la enfermedad, actualmente no existe un tratamiento específico para la EG

---

sio superiores a 0,6 mmol/L, aunque estos deben individualizarse en función de las necesidades de cada paciente, y debe tenerse en cuenta que actualmente no existe un consenso claro. Niveles de potasio en sangre <2 mmol/L podrían justificar la necesidad de reposición intravenosa. No existe evidencia actual que apoye el tratamiento con magnesio en pacientes niveles normales en sangre o la suplementación oral de sodio, aunque esta última podría ser conveniente debido al mecanismo de la enfermedad.

A pesar de los esfuerzos por corregir estas anomalías con los tratamientos, el aumento de los niveles en sangre de magnesio y potasio tras la suplementación oral provoca un aumento de la filtración renal y, por tanto, un aumento de las pérdidas, lo que lleva a que en muchos pacientes sea prácticamente imposible normalizar los niveles.

El cloruro potásico y el citrato, aspartato o lactato de magnesio son las fórmulas más recomendadas y con mejor biodisponibilidad [33]. También pueden utilizarse fórmulas de cloruro de magnesio, todas ellas tomadas con las comidas. La dosis inicial recomendada es  $\geq 12$  mmol/día de magnesio y  $\geq 40$  mmol/día de potasio separados en varias tomas. Se harán ajustes en función de los síntomas, los hallazgos bioquímicos y los efectos secundarios.

Un punto clave del tratamiento es la precaución que debemos tener en caso de un régimen alto de magnesio, ya que un efecto secundario muy frecuente es la diarrea osmótica [34]. Dado que esta situación disminuirá la absorción, en esta situación “menos es más” y se debe tener la precaución de ajustarse a la dosis máxima de magnesio que no provoque diarrea. Del mismo modo, hay que tener en cuenta que los procesos infecciosos que impidan una adecuada ingesta o absorción de la medicación (habitualmente vómitos y/o diarreas), así como su interrupción, podrían exacerbar la hipopotasemia y/o hipomagnesemia, desencadenando síntomas clínicos a diferentes niveles.

La dificultad para la investigación y la falta de financiación para estudios de la enfermedad han hecho que solo exista hasta la fecha un único ensayo clínico controlado y aleatorizado realizado. En este, se comparó la eficacia de tres fármacos (amilorida, indometacina y eplerenona), mostrando cómo la hipopotasemia moderada a grave se corregía a corto plazo, pero sólo parcialmente (20%-25%), con 75 mg/día de indometacina de liberación lenta, 20 mg/día de amilorida o 150 mg/día de eplerenona administrados durante 6 semanas en combinación con suplementos orales constantes de potasio y magnesio. La indometacina fue más eficaz que la amilorida o la eplerenona, que tuvieron una eficacia similar, y el 73% de los pacientes que toleraron los tres respondieron al menos a uno de ellos. Los efectos de todos ellos sobre los niveles de magnesio fueron insignificantes o nulos [35].

La tasa de filtración glomerular disminuyó significativamente con la indometacina y menos con la amilorida, pero no varió con la eplerenona. Ambas disminuciones fueron reversibles al suspender los fármacos. La tolerabilidad clínica de los fármacos fue inversamente proporcional a su eficacia, siendo la indometacina el fármaco menos tolerado debido a la intolerancia gastrointestinal que llevó a la interrupción precoz en 6 de 30 (20%) pacientes, a pesar de la co-prescripción de un inhibidor de la

bomba de protones. Este resultado sugiere un papel de la PGE2 renal en la patogénesis de la EG. Este efecto beneficioso puede deberse a un aumento de la reabsorción de sal en el asa de Henle, que a su vez conduce a una disminución del aporte de NaCl al TCD [36] y a la inhibición de la liberación de renina por el aparato yuxtglomerular, como se ha observado en ratas tratadas con hidroclorotiazida [37].

Estos tratamientos siguen siendo el último recurso en pacientes con EG que siguen presentando anomalías hidroelectrolíticas graves o sintomáticas a pesar de la administración de suplementos iónicos. Se ha recomendado el uso de indometacina sólo en pacientes con dolor articular debido a condrocalcinosis (puede anticiparse con una buena gestión del magnesio). Los IECA/ARA II pueden mejorar

el control del potasio, pero sólo se han utilizado como una de las últimas opciones si han fracasado otros tratamientos, con limitación del aumento de dosis debido al desarrollo de hipotensión o daño renal. Se han descrito los efectos beneficiosos del uso de la hormona del crecimiento (GH) en pacientes con EG. En un interesante trabajo, Gasongo et al [38] sugieren la individualización del tratamiento en la EG mediante la monitorización

de la concentración de renina hasta alcanzar la dosis mínima en la que es posible observar un efecto beneficioso, lo que abre una puerta al futuro de la medicina personalizada en este tipo de pacientes.

Actualmente estamos desarrollando un estudio multicéntrico observacional prospectivo de 1 año de duración, promovido y desarrollado desde el Hospital Sant Joan de Déu de Esplugues de Llobregat (Barcelona) en colaboración con HipoFam (Asociación de pacientes con Hipomagnesemias Familiares de España), la plataforma Share4Rare y RenalTube (plataforma de fomento del conocimiento clínico y molecular en tubulopatías primarias) en el que se pretende estudiar el pronóstico y la afectación de la calidad de vida en pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico genético de confirmación de Enfermedad de Gitelman.

---

La dificultad para la investigación y la falta de financiación para estudios de la enfermedad han hecho que solo exista hasta la fecha un único ensayo clínico controlado y aleatorizado realizado

---

## Bibliografía

1. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, Lifton RP, Simon DB; Yale Gitelman's and Bartter's Syndrome Collaborative Study Group. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int.* 2001; 59:710-7.
2. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians.* 1966;79: 221-35.
3. Rodríguez-Soriano J, Vallo A and García-Fuentes M. Hypomagnesemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 465-472.
4. Tsukamoto T, Kobayashi T, Kawamoto K, Fukase M, Chihara K. Possible discrimination of Gitelman's syndrome from Bartter's syndrome by renal clearance study: report of two cases. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25(4):637-41.
5. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, Vaara I, Iwata F, Cuzhner HM, Koolen M, Gainza FJ, Gitelman HJ, Lifton RP. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet.* 1996; 12:24-30.
6. Devuyst O, Belge H, Konrad M, Jeunemaitre X, Zennaro MC. Renal Tubular Disorders of Electrolyte Regulation in Children. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, editors. *Pediatric Nephrology.* 7<sup>th</sup> edition. Springer. 2016: 1205-1274.
7. Ducarme G, Davitian C, Uzan M, Belenfant X, Poncelet C. Pregnancy in a patient with Gitelman syndrome: a case report and review of literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2007; 36(3): 310-313.
8. Jiang L, Chen C, Yuan T, Qin Y, Hu M, Li X et al. Clinical Severity of Gitelman Syndrome Determined by Serum Magnesium. *Am J Nephrol.* 2015; 39:357-366.
9. García Nieto V, Cantabrana A, Müller D, Claverie-Martin F. Condrocalcinosis e hipomagnesemia en un paciente portador de una nueva mutación en el gen del cotransportador de ClNa sensible a tiazidas. *Nefrología.* 2003; 23(6): 504-509.
10. Ham Y, Mack H, Colville D, Harraka P, Savige J. Gitelman syndrome and ectopic calcification in the retina and joints. *Clinical Kidney Journal.* 2021; 14(9): 2023-2028.
11. Devuyst O. Salt wasting and blood pressure. *Nat Genet.* 2008; 40(5): 495-496.
12. Berry MR, Robinson C, Karte Frankl FE. Unexpected clinical sequelae of Gitelman syndrome: hypertension in adulthood is common and females have higher potassium requirements. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 1533-1542.
13. Godefroid N, Riveira-Munoz E, Saint-Martin C, Nassogne MC, Dahan K, Devuyst O. A novel splicing mutation in SLC12A3 associated with Gitelman syndrome and idiopathic intracranial hypertension. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48(5): e73-79.
14. Nicolet-Barousse L, Blanchard A, Roux C, Pietri L, Bloch-Faure M, Kolta S et al. Inactivation of the Na-Cl cotransporter (NCC) gene is associated with high BMD through both renal and bone mechanisms: analysis of patients with Gitelman syndrome and Ncc null mice. *J Bone Miner Res.* 2005; 20(5): 799-808.
15. Pachulski RT, Lopez F, Sharaf R. Gitelman's not so benign syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 353: 850-851.
16. Shahzad MA, Mukhtar M, Ahmed A, Ullah W, Saeed, Hamid M. Gitelman Syndrome: A Rare Cause of Seizure Disorder and a Systematic Review. *Case Rep Med.* 2019; 4204907.
17. Ren H, Qin L, Wang W MJ, Zhang W, Shen PY, Shi H, et al. Abnormal glucose metabolism and insulin sensitivity in Chinese patients with Gitelman syndrome. *Am J Nephrol.* 2013; 37(2): 152-157.
18. Azak A, Huddam B, Koçak G, Ortabozkoyum L, Uzel M, Duranay M. Gitelman syndrome complicated with dysglycemia. *Acta Diabetol.* 2011; 48: 249-50.
19. Von Vigier RO, Ortisi MT, La Manna A, Bianchetti MG, Bettinelli A. Hypokalemic rhabdomyolysis in congenital tubular disorders: a case series and a systematic review. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:861-866.
20. Bulucu F, Vural A, Yenicesu M, Caglar K. Association of Gitelman's syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron.* 1998; 79: 244.
21. Hanevold C, Mian A, Dalton R. C1q nephropathy in association with Gitelman syndrome: a case report. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21(12): 1904-1908.
22. Ceri M, Unverdi S, Altay M, Unverdi H, Kurultak I, Yilmaz R et al. Focal segmental glomerulosclerosis in association with Gitelman Syndrome. *Int Urol Nephrol.* 2011; 43:905-7.
23. Berry MR, Robinson C, Karte Frankl FE. Unexpected clinical sequelae of Gitelman syndrome: hypertension in adulthood is common and females have higher potassium requirements. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 1533-1542.
24. Baylis C, Davison JM. The normal renal physiological changes which occur in pregnancy. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology.* Oxford: Oxford University Press, 1998:2297-2315.
25. O'Sullivan E, Monga M, Graves W. Bartter's Syndrome in Pregnancy: A Case Report and Review. *Am J Perinatol* 1997; 14: 55-57.
26. Yang W, Zhao S, Xie Y, Mo Z. A novel SLC12A3 homozygous c2039delG mutation in Gitelman Syndrome with hypocalcemia. *BMC Nephrology.* 2018; 19: 362.
27. Zhang C, Zhang T, Zou J, et al. Structural basis for regulation of human calcium-sensing receptor by magnesium ions and an unexpected tryptophan derivative co-agonist. *Sci Adv.* 2016; 2(5): e1600241.
28. Monkawa T, Kurihara I, Kobayashi K, Hayashi M, Saruta T. Novel mutations in Thiazide-Sensitive Na-Cl Cotransporter Gene of Patients with Gitelman's Syndrome. *Am Soc Nephrol.* 2000; 11(1): 65-70.

29. Rutherford A. Breve historia de todos los que han vivido. El relato de nuestros genes, ed. esp. Barcelona: Pasado y presente. 2017.
30. Coto E, Rodriguez J, Jeck N, Álvarez V, Stone R, Loris C, et al. A new *SLC12A3* founder mutation (p. Val647Met) in Gitelman's syndrome patients of Roma ancestry. *Kidney Int.* 2004; 65: 25-29.
31. Gil-Peña H, Coto E, Santos F, Espino M, Cea Crespo JM, Chantzopoulos G et al, Renaltube Group. *Nefrología.* 2017; 37: 423-428.
32. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2649-2652.
33. Robinson CM, Karet Frankl FE. Magnesium lactate in the treatment of Gitelman syndrome: patient-reported outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32: 508-512.
34. Mathen S, Venning M, Gillham J. Outpatient management of Gitelman's syndrome in pregnancy. *BMJ Case Reports.* 2013: bcr2012007927.
35. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M, Caumont-Prim A, Allard J, Desport E, et al. Indomethacin, amiloride, or eplerenone for treating hypokalemia in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(2): 468-475.
36. Kirchner KA, Brandon S, Mueller RA, Smith MJ, Bower JD. Mechanism of attenuated hydrochlorothiazide response during indomethacin administration. *Kidney Int.* 1987; 31: 1097-1103.
37. Kammerl MC, Nüsing RM, Richthammer W, Krämer BK, Kurtz A: Inhibition of COX-2 counteracts the effects of diuretics in rats. *Kidney Int.* 2001; 60: 1684-1691.
38. Gasongo G, Greenbaum LA, Niel O, Kwon T, Macher MA, Maisin A, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children with Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019; 34: 679-684.



## TRASPLANTE RENAL INFANTIL

El trasplante renal es el tratamiento de elección en niños con enfermedad renal crónica terminal, ofreciendo una mejor calidad de vida que la hemodiálisis o diálisis peritoneal



**Yolanda Calzada Baños**

Servicio de Nefrología Infantil  
y Trasplante  
Hospital Sant Joan de Déu  
Barcelona

### Introducción

Existen pocos datos sobre la incidencia de la enfermedad renal crónica en pediatría, especialmente cuando se encuentra en fases iniciales y presenta un curso silente. Se considera, en cualquier caso, una afección poco frecuente en el niño ya que, según el Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal Crónica en tratamiento conservador (REPIR II), afecta a alrededor de 135 pacientes por millón de población pediátrica y se diagnostican cada año aproximadamente 25 pacientes nuevos por millón de población pediátrica. Es más frecuente en varones (65-70%), como pasa también en la población adulta, pero hay diferencias importantes en relación a la enfermedad que la origina: mientras que en adultos la principal causa de enfermedad renal crónica es la nefropatía diabética, en pediatría lo son las malformaciones congénitas de la vía urinaria seguidas de las enfermedades renales quísticas y hereditarias.

El trasplante renal es el tratamiento de elección en niños con enfermedad renal crónica terminal, ofreciendo una mejor calidad de vida y un mejor desarrollo ponderoestatural, social, psicológico y cognitivo que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal. Es por ello que las Unidades de Trasplante Renal Infantil empeñan todos sus esfuerzos en

que éste se lleve a cabo antes de requerir entrar en un programa de diálisis, en colaboración con la Organización Nacional de Trasplantes y las Organizaciones de Trasplante locales que los priorizan sobre los realizados en adultos. Pese a ello, en ocasiones será necesario tiempo, múltiples tratamien-

---

## Según el Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal Crónica terminal (REPIR I), se realizan un promedio de 57 trasplantes renales pediátricos al año

---

tos y complejos estudios para superar barreras y acceder al trasplante con las mayores garantías de éxito, como en los estados de hipersensibilización que dificultan encontrar donantes compatibles, o como al asegurar un adecuado control y estabilización de la enfermedad de base antes del trasplante, hecho especialmente complejo en algunas enfermedades minoritarias.

### El trasplante renal en pediatría

En nuestro país, según el Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal Crónica terminal (REPIR I), se realizan un promedio de 57 trasplantes renales pediátricos al año, predominando los donantes fallecidos sobre los donantes vivos (72,9% y 27,1% respectivamente). En ambos casos, el tipo de cirugía y el seguimiento médico posterior son idénticos para el receptor, pero el trasplante renal de donante vivo ofrece unas ventajas respecto al donante fallecido que hace que sea considerado la mejor opción terapéutica en pediatría. Una de ellas es precisamente que, al permitir evitar la espera en lista, facilita en la mayoría de casos realizar el trasplante sin tener que empezar diálisis (o debiendo permanecer en ella el mínimo tiempo posible). Además, se puede programar el día del trasplante y realizar un estudio muy exhaustivo de las condiciones médicas del donante y del órgano a trasplantar, así como realizar tratamientos pre-

vios al trasplante si fuera necesario (por ejemplo, eliminar anticuerpos preformados que pudieran ocasionar un rechazo del órgano). Se ha relacionado con unas mejores expectativas en relación a la duración del riñón trasplantado: en nuestro medio, la supervivencia del trasplante a los 15 años es del 81,8% con donantes vivos y del 57,2% en donantes fallecidos. La mayor compatibilidad entre donante y receptor, ya que en el caso de niños los donantes suelen ser las madres, los padres u otros familiares cercanos, permiten, además, una menor necesidad de inmunosupresión a medio y largo plazo. La principal desventaja, y casi única, es que se debe hacer la extracción quirúrgica de un riñón a un donante que es sano y que, por lo tanto, no necesita someterse a ninguna intervención. Con ello, el donante tiene que asumir el riesgo asociado al procedimiento y a las potenciales consecuencias futuras de disponer de un solo riñón. Para reducir al máximo estos riesgos, el potencial donante se tiene que someter a un exhaustivo estudio médico y psicológico para descartar la presencia de algún factor de riesgo presente o futuro.

No todas las personas que quieren pueden llegar a ser donantes, y también puede suceder que no haya un familiar que quiera donar un órgano (la donación debe ser consciente, voluntaria y desinteresada). Es por ello que el trasplante renal de donante fallecido es también una opción válida y adecuada, relacionada con buenos resultados a corto y largo plazo, y siempre mejor que permanecer en diálisis.

El trasplante renal implica en cualquier paciente unos riesgos quirúrgicos, siendo las que afectan al flujo arterial y venoso del injerto las más temidas (trombosis vascular) al ocasionar la pérdida del mismo en la mayoría de casos. Cuando los receptores y/o los donantes son niños de corta edad el riesgo de estas complicaciones se ha considerado más elevado. Así, según registros internacionales (*European Society for Paediatric Nephrology* y *European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association*) los receptores de edad inferior a 5 años presentan una peor supervivencia del injerto en comparación con niños más mayores, especialmente si reciben un riñón de un donante también de corta edad, debido principalmente a complicaciones quirúrgicas durante los primeros 3 meses tras el trasplante. Sin embargo, gracias a la mejora en la técnica quirúrgica y

cambios en los protocolos de anticoagulación, la tasa de complicaciones quirúrgicas y el riesgo de trombosis se ha reducido significativamente en los últimos años cuando los trasplantes son realizados por equipos quirúrgicos expertos.

Los receptores renales deberán tomar diariamente el tratamiento inmunosupresor y acudir periódicamente a controles clínico-analíticos para su ajuste: hay que evitar un rechazo del injerto, pero la inmunosupresión implicará también y de forma inevitable un mayor riesgo de sufrir infecciones potencialmente graves (especialmente infecciones de orina, del aparato respiratorio y gastrointestinales) y complicaciones oncológicas, como el cáncer de piel o los síndromes linfoproliferativos post-trasplante.

En contrapartida a estos riesgos, el riñón trasplantado que adquiere un correcto funcionamiento va a permitir al receptor tener una vida completamente normal, con un adecuado desarrollo intelectual y físico, permitiendo una adecuada escolarización e integración social. Pese a que con los años los niños trasplantados requerirán de nuevos injertos a lo largo de su vida, en nuestro medio disponemos de excelentes tasas de supervivencia con tan solo una mortalidad del 2,6% en 20 años según el registro nacional REPIR I.

### **Trasplante renal en niños con enfermedades minoritarias**

El trasplante renal en niños que padecen enfermedades genéticas minoritarias presenta una serie de peculiaridades y desafíos que la medicina moderna debe abordar. Estos pacientes, que a menudo presentan otros síntomas extra-renales, requieren de una atención especializada y multidisciplinar, llevada a cabo por un equipo experto, durante el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento post-trasplante, y con ello garantizar el mejor pronóstico posible. Y es que son numerosas y heterogéneas las enfermedades minoritarias que pueden conducir a una enfermedad renal crónica terminal, incluyendo síndromes como el síndrome de Alport

o el Síndrome Hemolítico Urémico atípico, ciliopatías como la Poliquistosis Renal Autosómica Recesiva o la Nefronoptosis, o defectos del metabolismo como la Cistinosis o la Hiperoxaluria Primaria, cada una de las cuales puede tener manifestaciones y complicaciones diferentes. Esta diversidad requiere

que los equipos médicos tengan un conocimiento profundo de cada condición y sus implicaciones.

El campo del trasplante renal está en constante evolución, con avances en técnicas quirúrgicas, inmunosupresores más selectivos y enfoques innovadores como el desarrollo de riñones artificiales, por ejemplo. Sin embargo, es esencial que estas innovaciones se ajusten también a las necesidades de los

---

El trasplante renal en niños con enfermedades genéticas minoritarias es un área que presenta desafíos significativos, pero también oportunidades para la investigación y la mejora continua del tratamiento

---

niños con enfermedades genéticas raras. A medida que la medicina personalizada y la medicina de precisión evolucionan, se hace evidente la necesidad de protocolos de tratamiento adaptados a las características genéticas y clínicas individuales de cada paciente. Esto podría mejorar tanto la eficacia del trasplante como la prevención de complicaciones.

En conclusión, el trasplante renal en niños con enfermedades genéticas minoritarias es un área que presenta desafíos significativos, pero también oportunidades para la investigación y la mejora continua del tratamiento. Abordar estas peculiaridades y fomentar la colaboración entre centros, con la creación de registros internacionales, así como el trabajo conjunto con familiares y pacientes, es vital para mejorar los resultados a largo plazo y obtener una mejor calidad de vida.

### **Agradecimientos**

*Los datos referidos en este artículo han sido extraídos del Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal Crónica en tratamiento conservador (REPIR II) y en terapia renal sustitutiva (REPIR I), ambos promovidos y financiados por la Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP), con participación de nefrólogos infantiles de todo el ámbito nacional.*



# RETOS EN EL MANEJO DE ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS

Las enfermedades renales hereditarias están cada vez más presentes en nuestra práctica clínica diaria



**Cristina Castro Alonso**

Facultativa especialista en  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario  
Doctor Peset (Valencia)  
Coordinadora del Grupo de  
Trabajo de Enfermedades  
Renales Hereditarias  
de la Sociedad Valenciana  
de Nefrología

Las enfermedades renales hereditarias (ERH) están cada vez más presentes en nuestra práctica clínica diaria, gracias a los avances para el diagnóstico molecular, a nuevos tratamientos disponibles, y al aumento de conocimiento sobre la presentación y desarrollo de las nefropatías hereditarias. Por todo ello, se nos presentan una serie de retos que tanto profesionales sanitarios, sistema de salud, pacientes y sociedad tenemos que asumir.

Las ERH se han considerado un grupo de enfermedades raras con baja prevalencia. Sin embargo, en una alta proporción de pacientes con insuficiencia renal en los que nunca se ha determinado la causa subyacente, denominadas como enfermedad renal no filiada o de causa desconocida, tras estudio genético se ha reportado una causa monogénica. Se estima una prevalencia del 10-15% de ERH que causa enfermedad renal crónica terminal con necesidad de diálisis o trasplante renal en adultos, y hasta el 20% en niños, incluso siendo más elevadas según la serie estudiada.

El avance, ampliación y acceso del estudio genético ha supuesto un apoyo para el diagnóstico de estas enfermedades, consiguiéndose la detec-

ción de casos infradiagnosticados. En los últimos años, tras el desarrollo de técnicas de secuenciación masiva en los estudios moleculares (deno-

---

## El avance, ampliación y acceso del estudio genético ha supuesto un apoyo para el diagnóstico de las enfermedades hereditarias

---

minada *Next Generation Sequencing* (NGS)), las posibilidades de determinar el diagnóstico de ERH han aumentado enormemente. Mencionar el reciente estudio multicéntrico GENSEN realizado a nivel nacional, con más de 800 participantes sin causa conocida de su enfermedad renal, que tras el estudio genético con un método de secuenciación de alto rendimiento, permitió realizar el diagnóstico de una ERH en un 20% de los casos.

Y es que trasladar estos hallazgos a la práctica clínica sigue siendo un desafío, hay una ampliación de conocimientos con un aumento exponencial de publicaciones científicas sobre ERH en los últimos 10 años, se han identificado actualmente más de 600 genes implicados en enfermedades renales monogénicas con formas de herencia clásicas, así como otras variables genéticas que en combinación con factores ambientales están involucrados en la patogénesis de enfermedades renales complejas, nuevas descripciones de fenotipos o presentaciones clínicas muy variables diferentes a lo que previamente se conocía de estas enfermedades. Y esto conlleva que los profesionales sanitarios deban estar actualizados y entrenados en esta área, ya que la base del diagnóstico se realiza a partir de un adecuado enfoque clínico que nos haga sospecharlas. Y es que, aunque las ERH es un grupo heterogéneo, tienen una serie de características comunes estableciendo un patrón clínico (patrón quístico, glomerular, tubular, intersticial, síndromes), pero al mismo tiempo dentro de una enfermedad la presentación puede ser variable y en otros casos atípica. Se aconseja que cualquier profesional que maneje pacientes con enferme-

dad renal deberá conocer los procesos y aplicación de los estudios genéticos (tipo de técnicas de estudio molecular, tipo de herencia, tipo de mutación e interpretación de resultados), obtener la historia familiar (cuyo enfoque es diferente al seguimiento individual del paciente, ya que deberemos recoger información y realizar el estudio de familiares enfermos y sanos para elaborar un árbol genealógico detallado), recolectar información sobre el inicio de la enfermedad renal, examen clínico de síntomas extrarrenales relacionados, realizar consejo genético y conocer nuevos tratamientos.

Todo ello va a conllevar un beneficio en el manejo de la enfermedad, no sólo es aconsejable el diagnóstico precoz que permita predecir de forma temprana la evolución de la enfermedad, valorar pruebas complementarias para identificar afectación de otros órganos, la realización de pruebas o tratamientos específicos o evitar aquellos que puedan ser invasivos y no necesarios, así como asesoramiento genético para tomar decisiones reproductivas o identificación de familiares afectados o portadores de la mutación, y repercusión en el trasplante renal, conocer si hay riesgo de recidiva o el estudio de donante vivo emparentado.

Y aunque todos estos conocimientos y procesos deben ser incorporados por todos los nefrólogos generales, ya que el paciente con enfermedad genética renal puede estar en cualquier consulta y puede ser detectado en cualquier momento durante la evolución de su enfermedad, es una nece-

---

En los últimos años, tras el desarrollo de técnicas de secuenciación masiva en los estudios moleculares las posibilidades de determinar el diagnóstico de ERH ha aumentado enormemente

---

sidad emergente la incorporación de una consulta monográfica. La creación de una consulta monográfica de ERH llevada por un nefrólogo entrena-

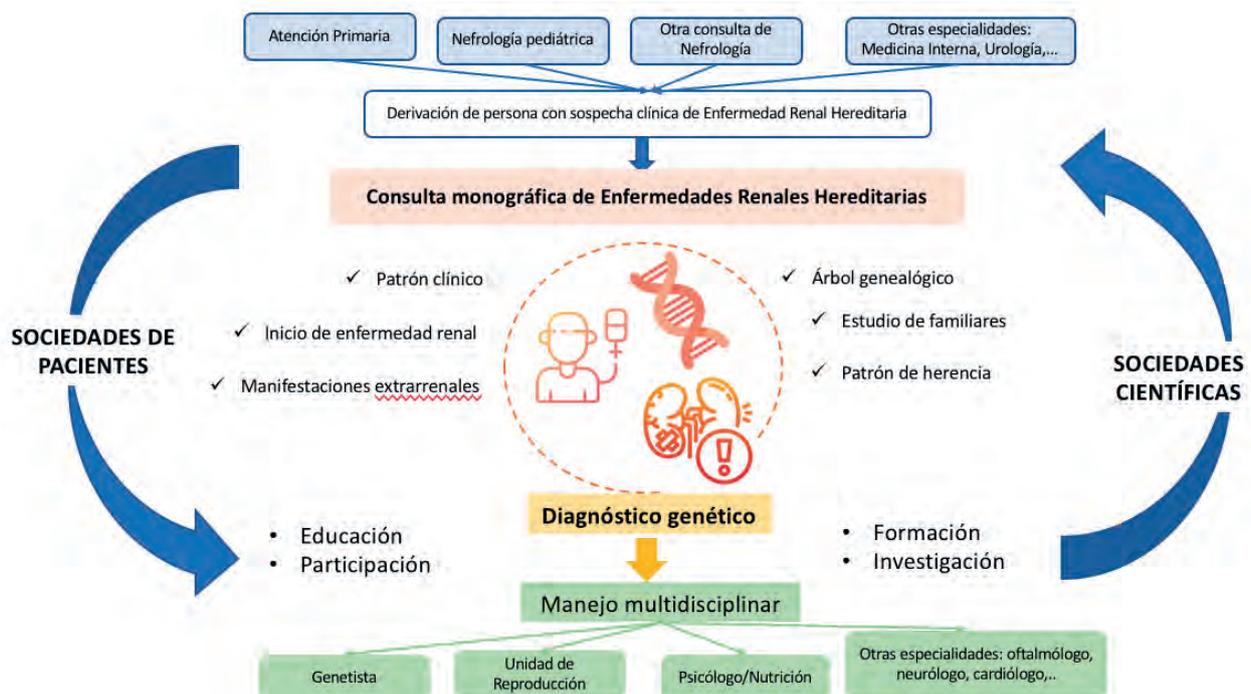
do y especializado en este tipo de enfermedades puede mejorar la eficacia en el diagnóstico de causa monogénica en pacientes con enfermedad renal de origen desconocido o confirmar en aquellos con alta sospecha clínica, reconocimiento de todos los casos familiares, pudiendo adoptar medidas preventivas, evitar pruebas innecesarias o tratamientos intensivos sin eficacia, mejorar el manejo de la enfermedad o el acceso a nuevos tratamientos, incluso a nuevos ensayos clínicos que vayan dirigidos a la diana terapéutica.

También es imprescindible el manejo multidisciplinar, debiéndose incorporar en todo el proceso a otros profesionales. Desde genetistas, que ayuden a determinar el tipo de técnica molecular y grupo de genes a estudiar de forma más apropiada según la sospecha, así como la interpretación de los resultados, mejorando la rentabilidad del proceso pre y post-test, pudiendo participar en la realización del árbol genealógico y estudio de familiares, y también pueden tener un papel fundamental en el consejo genético. Remisión a Unidades de Reproducción para recibir información e incluir en programas de

reproducción (como la selección embrionaria preimplantacional) según el caso. Incorporar a otros especialistas que requieran estudio o seguimiento por afectación de otros órganos por la enfermedad hereditaria. Colaboración con pediatras, especialmente en consultas de transición de pacientes con ERH desde la edad infantil a edad adulta, en un momento vital tan delicado como la adolescencia, donde el paciente puede negar la enfermedad o rechazar el tratamiento crónico y ocurre en un momento cuando el paciente debe aprender a hacerse autónomo y responsable del manejo de su enfermedad. Y también otros especialistas como psicólogos, nutricionistas, enfermeros, farmacéuticos que participen en el manejo de todo el espectro de la enfermedad en el paciente.

Desde las sociedades científicas es necesario un apoyo para promocionar la formación de profesionales y la realización de consensos para mejorar el acceso, diagnóstico y manejo de los pacientes con enfermedades renales hereditarias. Este trabajo ya viene elaborándose desde hace tiempo desde sociedades internacionales, nacionales y autonómicas.

## Es fundamental que el paciente reciba la información necesaria para entender los riesgos y beneficios del estudio genético



micas, donde grupos de expertos y profesionales con especial interés sobre estas patologías promueven reuniones formativas periódicas, elaboran guías clínicas, proyectos de investigación, registros y trabajos multicéntricos para avanzar en el conocimiento sobre las ERH, mejorar el diagnóstico y sobre todo garantizar la mejor atención a los pacientes con estas enfermedades.

Para todo ello, y como punto central está el paciente, que debe integrarse desde su participación en las decisiones clínicas de su enfermedad, como su punto de vista y experiencia en los algoritmos de manejo, y en su conocimiento y colaboración en investigaciones. Es fundamental que el paciente reciba la información necesaria para entender los riesgos y beneficios del estudio genético y lo que conlleva la ERH. Debemos tener en cuenta los aspectos éticos y psicosociales que implica un estudio genético familiar o el estudio en pacientes presintomáticos, entendiendo los valores y priori-

dades de cada paciente. Además, debemos incorporar a los pacientes y a las comunidades de pacientes en actividades educativas, cuyo contenido sea accesible y de interés, y sea compartido por múltiples plataformas. También es fundamental la colaboración de los pacientes en los trabajos de investigación, tanto con su participación como en su elaboración determinando el foco de interés desde su propia experiencia, y como no con la creación de becas que permitan un apoyo a su desarrollo.

Y es que aún estamos al principio de un camino lleno de retos dentro del estudio y manejo de las enfermedades renales hereditarias, tanto desde el punto de vista de profesionales como de pacientes. Es un camino excitante con múltiples desafíos, pero que nos brinda grandes oportunidades para mejorar, y sobre todo para colaborar mano a mano especialistas y personas con enfermedad renal hereditaria.

## Bibliografía

1. Torra R et al. Genetic kidney diseases as an underrecognized cause of chronic kidney disease: the key role of international registry reports. *Clinical Kidney Journal*, 2021, vol. 14, no. 8, 1879-1885.
2. Blasco M., Quiroga B, de Sequera P. et al. Genetic Characterization of Kidney Failure of Unknown Etiology in Spain: Findings From the GENSEN Study. *Am J Kidney Dis*. 2024. S0272-6386(24) 00844-8.
3. Knoers N, Antignac C, Bergmann C, et al. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(2):239-254.
4. KDIGO Conference Participants. Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2022; 101: 1126-1141.
5. Gutierrez E, Trujillo H, Aubert L, et al. ¿Por qué se debe incorporar el estudio genético a la práctica clínica habitual en nefrología? La utilidad de consultas monográficas. Una necesidad emergente. *Nefrología*. 2023; 43(2):161-166.
6. Acceso abierto a canal YouTube de la Sociedad Valenciana de Nefrología la lista de reproducción de Enfermedades Renales Hereditarias <https://youtube.com/playlist?list=PL4I9HcmU5gFmNEmabRLpcNB1YJnOyEjy-V&si=-7HwmZcCI5B7IqHE>.



# HIPEROXALURIA PRIMARIA TIPO-1

La hiperoxaluria primaria es una enfermedad rara del metabolismo cuyas manifestaciones clínicas pueden presentarse a cualquier edad



**Dra. Gloria Fraga**

Nefrología Pediátrica  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Barcelona

## Introducción

La hiperoxaluria primaria (HOP) es una enfermedad rara del metabolismo del glioxilato que condiciona un aumento de la síntesis hepática de oxalato.

Los defectos en los genes que codifican las enzimas que metabolizan el glioxilato dan lugar a la sobreproducción hepática de oxalato y su excesiva excreción renal produce litiasis de repetición, nefropatía, nefrocalcinosis y deterioro progresivo de la función renal.

Tiene una herencia autosómica recesiva, con lo cual es más frecuente en poblaciones con una alta tasa de consanguinidad. La prevalencia estimada es de 1-3 por millón de población y la incidencia es de 1:100.000 nacidos vivos. Se han descrito tasas mayores en poblaciones históricamente aisladas, como en las Islas Canarias por un efecto fundador.

Existen 3 formas de HOP: hiperoxaluria primaria tipo 1, tipo 2 y tipo 3.

La hiperoxaluria primaria tipo 1 (HPO-1) es la más frecuente y severa: supone un 80% de los casos y un 75% de los pacientes evolucionan a la insuficiencia renal.

La HOP-1 se produce por alteraciones en el gen que codifica un enzima del peroxisoma del hepatocito. El enzima es la alanin glioxilato amino-

transferasa (AGT) que cataliza la transaminación de L-alanina y glioxalato (precursor de oxalato) a piruvato y glicina; el enzima utiliza la vitamina B6 como cofactor para realizar su función. El defecto de la AGT provoca un acúmulo de glioxilato que se transforma en oxalato.

---

## La hiperoxaluria primaria tipo 1 es una enfermedad metabólica que cursa con litiasis y nefrocalcinosis en la cual un 75% de los pacientes evolucionan a la enfermedad renal crónica

---

El oxalato hepático no se metaboliza y es excretado por vía renal, por lo que el riñón es el primer órgano afectado con urolitiasis y nefrocalcinosis. Debido a la supersaturación de oxalato urinario, los pacientes pueden llegar a desarrollar insuficiencia renal. Los pacientes con HPO-1 comúnmente presentan en la infancia cálculos renales, nefrocalcinosis, enfermedad renal crónica terminal (ERCT) u oxalosis sistémica. Oxalosis sistémica significa que el oxalato cálcico se deposita en diferentes órganos y tejidos alterando su función. Esta situación ocurre cuando el filtrado glomerular estimado (FGe) es inferior a 25-30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> porque, en este escenario, la eliminación urinaria ya no es capaz de mantener los niveles plasmáticos de oxalato en el rango de normalidad. El oxalato cálcico forma depósitos tisulares, produciéndose depósitos extrarrenales a nivel de hueso, retina, miocardio, vasos sanguíneos, piel y sistema nervioso.

Existen diferentes mecanismos genético-moleculares implicados en la patogenia: *mistargeting* mitocondrial (es la forma más frecuente en la población europea), agregación proteica, abolición de la actividad catalítica y defecto de síntesis.

Hasta ahora el tratamiento de la HOP-1

ha sido de soporte y, aún con un manejo conservador adecuado, el porcentaje de pacientes que desarrolla ERCT es considerable. En estudios preclínicos se confirmó que el silenciamiento con ARN de interferencia (ARNi) de genes implicados en el metabolismo del glioxilato era eficaz en reducir la síntesis hepática de oxalato, dando lugar a nuevos fármacos de esta familia para el tratamiento de la HOP-1.

Estos nuevos tratamientos han propiciado que se hayan publicado nuevas recomendaciones en el año 2023 que actualizan las previas del año 2012.

La HOP tipo 2 y tipo 3 son menos frecuentes y menos graves.

En este artículo nos centraremos en la HOP-1 por ser la más frecuente y grave.

### Presentación clínica

Se trata de una enfermedad metabólica cuyas manifestaciones clínicas pueden presentarse a cualquier edad.

Existe una considerable heterogeneidad en el patrón de presentación de la enfermedad y de su progresión a la insuficiencia renal, tanto dentro de la misma familia como entre familias con la misma mutación. Las manifestaciones clínicas destacadas son nefrolitiasis recidivante, nefrocalcinosis, hematuria, infecciones urinarias e insuficiencia renal crónica que puede ser de rápida evolución.

Las formas más comunes aparecen en torno a la segunda década de la vida, y muchos pacientes se tratan como una litiasis recidivante idiopática pasando desapercibido el diagnóstico durante años. En un porcentaje de pacientes el diagnóstico de HOP se realiza en un estadio de enfermedad renal crónica (ERC) avanzada o bien tras la recidiva de depósitos de oxalato en el trasplante.

En un registro europeo reciente, que incluye

más de 900 pacientes afectados de HOP-1, se constata que la nefrocalcinosis al diagnóstico multiplica por tres el riesgo de fallo renal (entendiendo como fallo renal un FGe <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o necesidad de diálisis).

Las manifestaciones clínicas extrarrenales en

---

## El origen de la enfermedad está en el hígado y las consecuencias están en el riñón, principalmente, y en otros órganos cuando el FGe cae por debajo de 25-30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

---

la fase de oxalosis incluyen alteraciones visuales por depósitos retinianos, afectación dental (dolor), hipotiroidismo, miocardiopatía y trastornos en la conducción cardíaca, isquemia vascular, úlceras cutáneas, afectación articular y muscular, anemia por ocupación de la médula ósea y sintomatología neurológica. Los depósitos más evidentes se observan en el tejido óseo.

Estos efectos aumentan con el tiempo y no todos ellos serán reversibles tras el trasplante. Esta afectación sistémica condiciona mayor morbimortalidad.

La forma infantil, conocida como oxalosis Infantil, se desarrolla en lactantes menores de 1 año, es la forma más grave y debuta con nefrocalcinosis, oxalosis y ERC avanzada. La afectación extrarrenal más frecuente es la retina (*Figura 1*). La oxalosis infantil es la forma de debut de la enfermedad en el 10% de los casos en Europa.

---

En el contexto de hiperoxaluria, el glicolato en orina elevado es muy sugestivo de HOP-1 pero un glicolato en orina normal no descarta la enfermedad

---

### Diagnóstico

Para diagnosticar una enfermedad es necesario sospecharla, pensar en ella.

En la *Tabla 1* se reflejan las circunstancias en las cuales debemos de sospechar y descartar una HOP-1 y en la *Figura 2* se presenta un algoritmo de manejo ante la sospecha de hiperoxaluria según las recomendaciones europeas del año 2023.

Para diagnosticar una HOP es necesario descartar primero causas secundarias de hiperoxaluria (HO).

Causas secundarias de hiperoxaluria son: HO entérica (resecciones intestinales amplias con colon intacto, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades biliopancreáticas entre las que se incluye la fibrosis quística); aumento de precursores del oxalato (ingesta accidental de etilenglicol que es un anticongelante de motores, uso abusivo de vitamina C); descolonización colónica de bac-

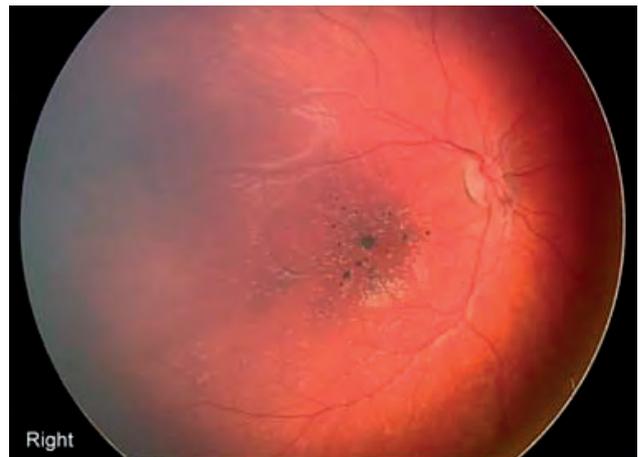


Figura 1. Afectación retiniana en la oxalosis infantil: depósitos de cristales e hiperpigmentación focal. Obtenido de Pape L et al. *Pediatr Nephrol* 2020;35: 1121

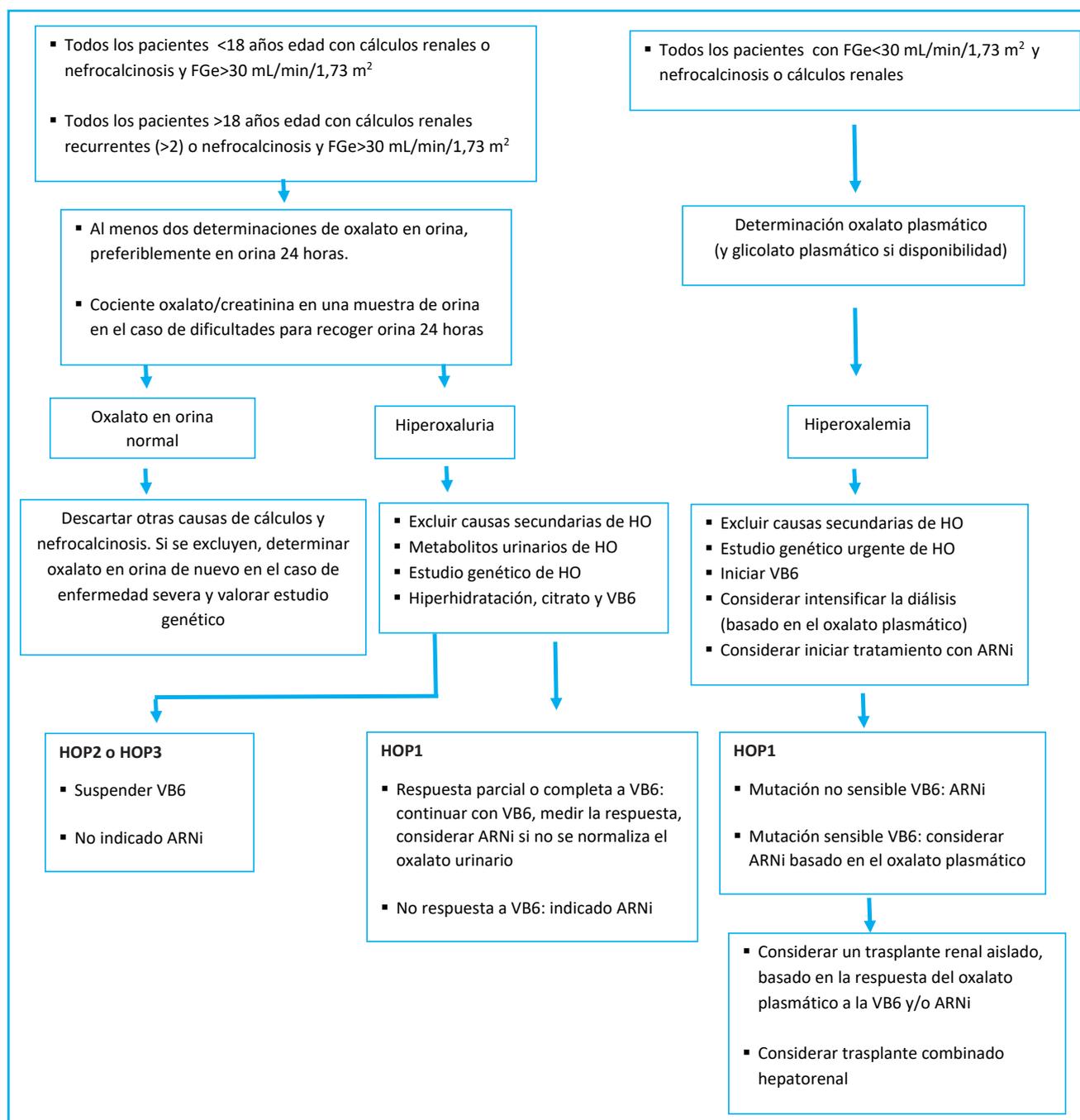
terias que metabolizan el oxalato; ingesta excesiva de alimentos ricos en oxalato (ruibarbo, espinacas, nueces, té, batidos verdes, entre otros), nutrición parenteral.

El diagnóstico de HOP-1 se establece por la evidencia de oxaluria (oxalato en orina) elevada. Los valores de normalidad dependen de la edad y del procedimiento de medida en el laboratorio. Idealmente, se habría de recoger una orina de 24 horas. Es factible, también, una muestra aislada de orina. Dado el elevado coeficiente de variación biológico intraindividual de la oxaluria, se recomienda determinar la oxaluria en, al menos, dos ocasiones. Es muy importante que la orina se recoja en medio ácido o que sea acidificada en las primeras 24 horas tras la recogida.

Tabla 1. Circunstancias en las cuales debemos sospechar una hiperoxaluria primaria tipo 1

- Cualquier niño con litiasis renal en su primer episodio
- Cualquier niño con nefrocalcinosis
- Disfunción renal o enfermedad renal crónica terminal a cualquier edad con historia de cálculos renales o nefrocalcinosis
- Cálculos puros de oxalato cálcico monohidratado (whewellita)
- Cristales de oxalato cálcico monohidratado en un líquido biológico o tejido
- Excreción urinaria de calcio y ácido úrico normal
- Historia familiar

Figura 2. Recomendaciones para el manejo de paciente con sospecha de hiperoxaluria primaria  
(Obtenido de Groothoff JW et al. Nat. Rev Nephrol 2023;19(3):194-211)



**FGe:** filtrado glomerular estimado; **HO:** hiperoxaluria; **HOP:** hiperoxaluria primaria; **VB6:** vitamina B6; **ARNi:** ARN de interferencia

Un metabolito urinario que orienta a esta enfermedad es la determinación de glicolato en orina: en el 75% de los casos de HOP-1 el glicolato urinario está elevado; no está elevado en todos los pacientes, por lo tanto, un glicolato en orina normal no descarta la enfermedad.

Una característica destacable de esta enfermedad es que la eliminación urinaria de calcio

no está elevada (la calciuria es normal o está disminuida).

El estudio de cristales en orina nos ayuda al diagnóstico: el hallazgo de >200 cristales de whewellita puros (oxalato calcio monohidrato) por mm<sup>3</sup> de orina es sugestivo de HOP. Los cristales tienen una forma característica de "pesas de gimnasio" (Figura 3).

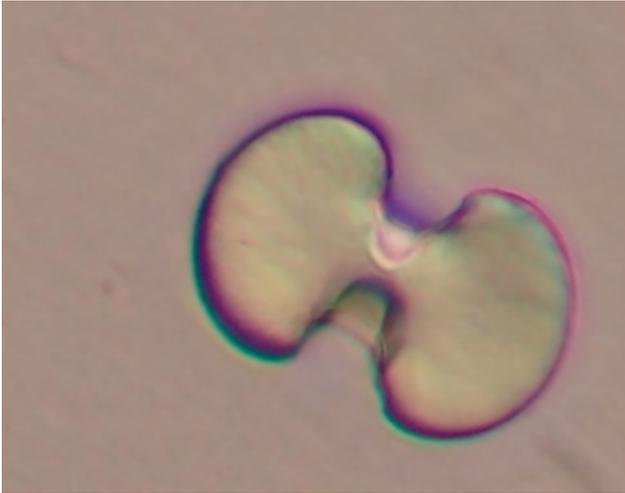


Figura 3. Característicos cristales de oxalato cálcico monohidratado con forma de "pesas de gimnasio"

El estudio del cálculo evidenciará que está compuesto exclusivamente de whewellita.

En el caso de disminución del FGe, especialmente por debajo de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, se constata una elevación de la oxalemia (oxalato en plasma).

Una vez establecida la hiperoxaluria, en función del FG (y posible oxalosis), será necesario evaluar los diferentes órganos y sistemas potencialmente afectados.

Se recomienda realizar un estudio molecular y evaluar su potencial respuesta a la vitamina B6: los pa-

cientes con variantes patogénicas no truncantes como p.Gly170Arg, p.Phe125Ile o p.Gly41Arg suelen responder a la vitamina B6 con un descenso de la oxaluria. La variante predominante en Canarias y Norte de África es p.Ile244Thr y su respuesta a la vitamina B6 es variable.

La determinación de la actividad enzimática mediante una biopsia hepática no es un procedimiento diagnóstico habitual. Podría valorarse en algunos casos muy puntuales y seleccionados como podría ser cuando el fenotipo sugiere fuertemente el diagnóstico de HOP pero no se encuentra alteración genética.

Es deseable un diagnóstico precoz para iniciar, también, precozmente el tratamiento adecuado.

### Tratamiento

Una de las principales y primeras medidas a adoptar es la hiperhidratación para diluir la orina en pacientes con función renal preservada: debe asegurarse una ingesta de líquidos de 3-4 litros al día en adultos y en niños en torno a 2-3 litros/m<sup>2</sup>/día. En algunos casos puede ser necesaria una sonda nasogástrica o gastrostomía.

Los inhibidores de la cristalización como citrato potásico (o bien citrato sódico en el caso de que el potasio sérico esté elevado), ortofosfato o magnesio pueden ayudar a controlar la enfermedad dado que aumentan la solubilidad del oxalato.

La vitamina B6 (piridoxina) es eficaz en algunos pacientes seleccionados con unas alteraciones genéticas determinadas: los pacientes homocigotos para las variantes patogénicas p.Gly170Arg, p.Phe125Ile son los que mejor responden. Un posible efecto secundario del fármaco es la neuropatía sensorial.

En relación con la dieta, se recomienda no abusar de alimentos ricos en oxalato, no se aconseja una restricción estricta del oxalato de la dieta para no interferir con la calidad de vida. Además, hay que tener en cuenta que, en esta enfermedad, el origen del oxalato

Se ha descrito que solo el 30-50% de los pacientes responden a la piridoxina por lo que continúa existiendo un porcentaje de pacientes con una elevada necesidad médica no cubierta en los que son necesarias alternativas terapéuticas

es la producción hepática elevada y no la ingesta. Es deseable no restringir el aporte de calcio de la dieta para evitar una mayor absorción de oxalato libre en la luz intestinal.

En cuanto al manejo urológico, se recomienda seguir las guías internacionales de manejo de litiasis renal.

Aún con un manejo conservador apropiado, un número no despreciable de pacientes alcanza la ERCT.

En el caso de FGe inferior a 25-30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> es deseable un inicio precoz de hemodiálisis intensiva de alto flujo para evitar la oxalosis (de-

pósito de oxalato en los tejidos) y trasplante renal aislado (formas vitamina B6 sensibles) o trasplante combinado hepatorenal (formas insensibles a la vitamina B6). La hemodiálisis crónica es más eficaz que la diálisis peritoneal. De manera individualizada pueden ser necesarias las dos modalidades de diálisis (hemodiálisis intensiva de alto flujo por el día y diálisis peritoneal nocturna).

---

La diálisis por sí sola no remueve en su totalidad el oxalato, por lo que se necesitan tratamientos alternativos y los pacientes continúan evolucionando hasta la necesidad de un trasplante hepatorenal

---

El trasplante hepático es la única intervención curativa para la HPO-1, ya que corrige el defecto enzimático subyacente debido a las mutaciones del gen.

El trasplante hepático y renal simultáneo es la opción terapéutica de elección para corregir la enfermedad de base y suprimir la sobreproducción de oxalato.

En los últimos años se han estudiado nuevos fármacos, los ARN de interferencia (ARNi), que reducen la síntesis hepática de oxalato a través del silenciamiento génico: son el Lumasiran y el Nedosiran.

En el caso del Lumasiran se produce el silenciamiento del gen que codifica la glicolato oxidasa en el peroxisoma hepático y en el caso del Nedosiran se produce el silenciamiento del gen que codifica la lactato deshidrogenasa A en el citosol del hepatocito. Ambos fármacos se administran por vía subcutánea y tienen un buen perfil de seguridad.

El Lumasiran está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicine*

*Agency* (EMA), aunque la financiación en España está limitada para determinadas circunstancias.

Lumasiran está indicado para el tratamiento de la HOP-1 en todos los grupos de edad. El Nedosiran no está aprobado en España.

Lumasiran es un tratamiento que no va dirigido a corregir el defecto enzimático de la AGT, sino que se trata de una estrategia de reducción del sustrato, evitando el desvío metabólico a la síntesis de oxalato. Esto implica una reducción de los niveles de oxalato en orina y en plasma, lo que representa la causa subyacente de las manifestaciones de la enfermedad.

Lumasiran se ha evaluado en tres ensayos: ILLUMINATE-A, B y C. Lumasiran reduce de forma estadísticamente significativa los niveles plasmáticos de oxalato y la concentración urinaria de oxalato evaluada como porcentaje de cambio respecto al valor basal (variable principal) y como cambio absoluto (variable secundaria).

Una pregunta que se plantea actualmente la comunidad científica internacional es si el tratamiento con ARNi puede sustituir al trasplante hepático en pacientes en diálisis: el trasplante hepático es un procedimiento invasivo no exento de morbimortalidad. Se han descrito casos de pacientes sometidos a trasplante renal aislado bajo tratamiento con Lumasiran con evolución satisfactoria.

Se requieren más estudios para confirmar esta estrategia de tratamiento

Otros tratamientos posibles que han sido probados y/o requieren de más estudios son: colonización intestinal con *Oxalobacter formigenes* (que

metaboliza el oxalato), estiripentol (un tratamiento aprobado para la enfermedad de Dravet), terapia celular (trasplante hepatocitos), terapia génica, chaperonas químicas y terapia de regulación de la proteostasis (el término proteostasis se

emplea para definir la homeostasis de proteínas intracelulares).

En resumen, la hiperoxaluria primaria tipo 1 es una enfermedad genética, rara, progresiva, producida por un error innato del metabolismo que se traduce en una elevada producción hepática

---

La piridoxina es eficaz para unos genotipos susceptibles y el Lumasiran ha demostrado eficacia independientemente del genotipo

---

de oxalato. La principal manifestación clínica es la litiasis renal, nefrocalcinosis e insuficiencia renal. Existe un porcentaje de pacientes que no respon-

den al tratamiento clásico, convencional. La disponibilidad de fármacos de ARNi abre un nuevo escenario terapéutico.

## Referencias bibliográficas

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Oxulmo (Lumasiran). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-lumasiran-oxulmo-en-hiperoxaluria-primaria-tipo-1/>
2. Biebuyck N, Destombes C, Prakash R et al. Is withdrawal of nocturnal hyperhydration possible in children with primary hyperoxaluria treated with RNAi? *J Nephrol*. 2023;36(5):1473-1476.
3. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1729-36.
4. Deesker LJ, Garrelfs SF, Mandrile G et al. Improved Outcome of Infantile Oxalosis Over Time in Europe: Data From the OxalEurope Registry. *Kidney Int Rep*. 2022;7(7):1608-1618.
5. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1216-1226.
6. Groothoff JW, Metry E, Deesker L et al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(3):194-211.
7. Hayes W, Sas DJ, Magen D et al. Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 12-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(4):1075-1086.
8. Kayal D, Sellier-Leclerc AL, Acquaviva-Bourdain C et al. Nephrocalcinosis can disappear in infants receiving early lumasiran therapy. *Pediatr Nephrol*. 2024;39(7):2079-2082.
9. Mandrile G, Beck B, Acquaviva C et al. OxalEurope Consortium/Erknet Guideline Workgroup On Hyperoxaluria. Genetic assessment in primary hyperoxaluria: why it matters. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(3):625-634.
10. Martín-Higueras C, Borghese L, Torres A et al. Multicenter Long-Term Real World Data on Treatment With Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. *Kidney Int Rep*. 2023;9(1):114-133.
11. Méaux MN, Sellier-Leclerc AL, Acquaviva-Bourdain C et al. The effect of lumasiran therapy for primary hyperoxaluria type 1 in small infants. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(4):907-911.
12. Metry EL, Garrelfs SF, Peters-Sengers H et al. Long-Term Transplantation Outcomes in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1 Included in the European Hyperoxaluria Consortium (OxalEurope) Registry. *Kidney Int Rep*. 2021;7(2):210-220.
13. Metry EL, Garrelfs SF, Deesker LJ, et al. Determinants of Kidney Failure in Primary Hyperoxaluria Type 1: Findings of the European Hyperoxaluria Consortium. *Kidney Int Rep*. 2023;8(10):2029-2042.
14. Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H et al. Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(2):145-155.
15. Milliner DS, Harris PC, Sas DJ, Cogal AG, Lieske JC. Primary Hyperoxaluria Type 1. 2002 Jun 19 [updated 2022 Feb 10]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. PMID: 20301460.24. Ben Shallom PMID: 35592624.
16. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Lumasiran for treating primary hyperoxaluria type1. Proposed health technology appraisal. Published: 19 April 2023 [Internet]. [Citado 20 agosto 2024]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst25/resources/lumasiran-for-treating-primary-hyperoxaluria-type-1-pdf-50216320994245>.
17. Sas DJ, Mara K, Mehta RA et al. Natural history of urine and plasma oxalate in children with primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr Nephrol*. 2024;39(1):141-148.
18. Sellier-Leclerc AL, Metry E, Clave S et al. Isolated kidney transplantation under lumasiran therapy in primary hyperoxaluria type 1: a report of five cases. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(2):517-521.
19. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Hiperoxaluria Primaria. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día* ISSN:2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/596>



# NEFROPATÍA POR MUTACIONES EN EL GEN *HNF1 $\beta$* (DISPLASIA RENAL MONOGÉNICA *HNF1 $\beta$* )

La displasia renal monogénica *HNF1 $\beta$*  es una enfermedad de origen genético que puede ser transmitida de una generación a otra de forma autosómica dominante



**Víctor López Báez**

Especialista en Nefrología.  
Adjunto del servicio de Nefrología  
Pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu,  
Barcelona.  
Forma parte del "Glomerular Disease Study  
and Trial Consortium" (GlomCon)

## Introducción

Las enfermedades renales quísticas, son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan al riñón por la presencia de múltiples quistes y pueden acompañarse de pérdida progresiva de la función renal. Esta condición puede afectar exclusivamente al riñón, o hacer parte de un síndrome que involucre a otros órganos. En el caso concreto de la displasia renal monogénica *HNF1 $\beta$* , no solo se han descrito alteraciones a nivel renal sino también, alteraciones en otros órganos como el hígado, páncreas, gónadas, pulmones e intestino.

El factor hepatocitario nuclear 1 $\beta$  de sus siglas en inglés, transcription hepatocyte nuclear factor 1 $\beta$  (*HNF1 $\beta$* ), es un gen mórbido que participa en la formación y desarrollo de múltiples órganos durante el periodo embrionario. La mutación en este factor fue descrita por primera vez en 1997 en una familia japonesa en el contexto de diabetes mellitus juvenil, también llamada diabetes de aparición precoz o temprana, asociado a la presencia de quistes renales, recibiendo el nombre de síndrome de quistes renales y diabetes. Posteriormente se han descrito alteraciones en otros órganos como:

hipoplasia pancreática (alteración en la estructura del páncreas), alteraciones congénitas del tracto urinario, anomalías de la función hepática, así como hipomagnesemia (magnesio bajo en sangre) e hiperuricemia (ácido úrico elevado en sangre) con o sin la presencia de gota de debut precoz. Por tanto, la mutación en este gen se puede comportar como un desorden multisistémico.

Mutaciones en este gen son la causa monogénica más frecuente de enfermedad renal durante el desarrollo embrionario o la infancia. Se suele expresar en forma de quistes renales en uno o ambos riñones, acompañados de deterioro de la función renal, que suele ser lento y progresivo, aunque existen casos en los que el deterioro es rápido con la necesidad de terapia renal sustitutiva durante la infancia, es decir necesidad de diálisis y/o trasplante renal.

### Características

La displasia renal monogénica *HNF1B* es una enfermedad de origen genético que puede ser transmitida de una generación a otra de forma autosómica dominante, lo que implica que con cada nueva gestación existe un 50% de probabilidades de transmitir el gen alterado. Por otro lado, en un gran porcentaje de casos, puede tratarse de formas de nueva aparición en la familia o "de novo", lo que indica que ninguno de los progenitores sea forzosamente el origen del gen alterado y, por tanto, tratarse de progenitores sanos. Sin embargo, es bien sabido que esta enfermedad tiene una gran variabilidad de expresión entre miembros de una misma familia afecta, expresándose de forma distinta entre ellos.

El diagnóstico de esta enfermedad puede ser tanto en la infancia como en la edad adulta. En los niños, la sospecha para su diagnóstico suele ser a través de un estudio ecográfico en donde se identifica alteraciones estructurales en los riñones (riñones hiperecogénicos, presencia de quistes, hipoplasia renal). Es importante mencionar que siempre se deben descartar otras patologías renales quísticas más prevalentes. Por su parte, los hallazgos en la

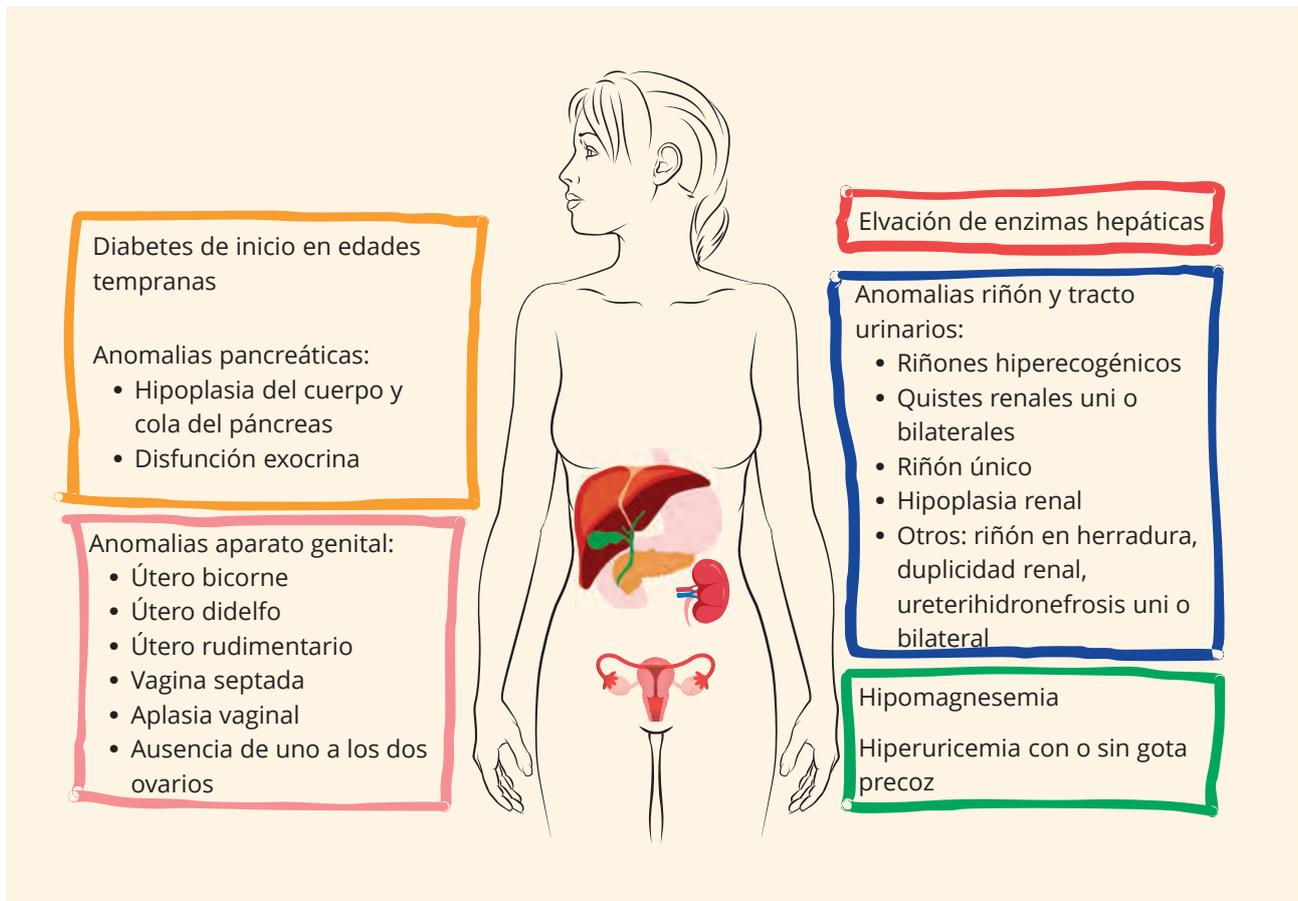
ecografía pueden ser visibles incluso en los controles durante el tercer trimestre del embarazo. Tras el nacimiento, y más allá de la afectación en la morfología de los riñones, el grado de afectación funcional es variable y cuando lo hay, suele ser progresivo y lento. Sin embargo, en ocasiones puede presentarse con disfunción renal grave con la necesidad de terapia renal sustitutiva durante la infancia, es decir necesidad de diálisis y/o trasplante renal.

En la edad adulta, la sospecha diagnóstica supone un mayor desafío para el nefrólogo, ya que los hallazgos ecográficos pueden ser indistinguibles de otras enfermedades más frecuentes, como la poliquistosis renal autosómica dominante u otras enfermedades renales con patrones ecográficos similares. La evolución de la disfunción renal suele ser lenta, pero se puede ver acelerada por la presencia de otros factores como la hipertensión, la diabetes o el sobrepeso/obesidad.

En el riñón, la presencia de quistes refleja una afectación en el intersticio y no de los glomérulos, lo que explica la ausencia o presencia mínima de proteinuria. No obstante, esta puede presentarse y aumentar conforme progresa el deterioro de la función renal, reflejando cada vez más un deterioro crónico e irreversible. Por su parte, la hipertensión durante la infancia es infrecuente y no suele ser de origen renal, pero se puede presentar en estadios avanzados y graves de la disfunción renal. Característicamente, aunque no en todos los casos, en los controles analíticos de sangre se puede detectar hipomagnesemia (magnesio bajo en sangre) e hiperuricemia (ácido úrico elevado en sangre) con o sin la presencia de gota de debut precoz. Por otro lado, se han descrito casos con alteración en el perfil de enzimas hepáticas, pero sin llegar a traducirse en enfermedad del hígado.

La diabetes no ocurre en todos los casos y de presentarse, suele ser diabetes de inicio a edades tempranas, habitualmente con familiares jóvenes afectados y, en las mujeres puede haber antecedentes de diabetes gestacional. Algunos

## La displasia renal monogénica *HNF1B* es una enfermedad de origen genético que puede ser transmitida de una generación a otra de forma autosómica dominante



Modificado de Clissold, R. et al. HNF1B-associated renal and extra-renal disease—an expanding clinical spectrum. Nat Rev Nephrol **11**, 102–112 (2015)

pacientes pueden presentar anomalías del tracto urinario y, el caso de las mujeres hay casos descritos de malformaciones uterinas y ausencia de uno o los dos ovarios.

### Sospecha diagnóstica

El diagnóstico de esta enfermedad supone un gran desafío para el nefrólogo y requiere de una alta sospecha clínica. Además, se trata de una enfermedad relativamente emergente y puede resultar novedosa para nefrólogos que no se dedican en su práctica clínica habitual a enfermedades hereditarias. La mutación del gen se puede identificar en diferentes miembros de una misma familia, pero no en todos ellos se expresa de la misma forma. Esto último, podría hacernos plantear esta opción diagnóstica. Esta gran variabilidad entre individuos de una misma familia es lo que justifica que se trate de una entidad infradiagnosticada por lo que, en la edad adulta, los individuos afectados tengan la etiqueta de “nefropatía intersticial no filiada”.

Por otro lado, como se ha mencionado previamente, también se han identificado casos de nueva aparición en una familia. Por tanto, la ausencia de antecedentes familiares no excluye el diagnóstico. El tipo de herencia genética es autosómica dominante, es decir, puede ser transmitida de una generación a otra, con al menos un individuo afecto por generación. Esto implica que con cada nueva gestación existe un 50% de probabilidades de transmitir el gen alterado.

En niños los hallazgos ecográficos, incluso durante la gestación, suelen ser suficiente para la sospecha diagnóstica. En adultos, puede ser más desafiante, pero ante un adulto con antecedentes de diabetes de inicio temprano, nefropatía intersticial, hiperuricemia, hipomagnesemia, quistes renales en ecografía y presencia de útero bicorne si es mujer, deberíamos pensar en esta entidad. Sin embargo, y por la gran variabilidad de expresión, no todos los casos reúnen estas características.

---

En la edad adulta, la sospecha diagnóstica supone un mayor desafío para el nefrólogo, ya que los hallazgos ecográficos pueden ser indistinguibles de otras enfermedades más frecuentes u otras enfermedades renales con patrones ecográficos similares

---

### **Pruebas complementarias**

Al tratarse de una entidad que se asocia a una disfunción renal crónica, su estudio debe incluir estudio de orina, que no necesariamente debe ser con recogida de 24 horas, ya que su obtención puede resultar especialmente difícil en niños pequeños y, las determinaciones que se pueden realizar con una muestra de orina puntual, idealmente primera de la mañana, suelen ser suficientes para valorar parte de la función renal. Esto se debe complementar con un análisis de sangre en el que se incluya función renal, perfil glucémico, enzimas hepáticas, magnesio y ácido úrico. El estudio ecográfico no solo debe ir encaminado a detectar alteraciones en el parénquima renal, pero también, para identificar alteraciones en otros órganos como el páncreas o el útero en las mujeres.

Al tratarse de una enfermedad de origen genético, el diagnóstico definitivo se realiza al demostrar la alteración en el gen *HNF1B*. En la actualidad disponemos de diferentes técnicas para detectar a nivel molecular, pérdidas de fragmentos del gen (lo más frecuente), o cambios en su propia secuencia. Sin embargo, sea cual sea la mutación detectada, esto no se relaciona con mayor o menor gravedad. Para esta prueba, suele ser suficiente obtener ADN de una muestra de sangre convencional.

En esta entidad, la biopsia renal, necesaria para el diagnóstico más preciso de muchas enfermedades renales, no suele aportar más información y es aquí, donde la alta sospecha diagnóstica del nefrólogo, altamente entrenado en este tipo de enfermedades, es de vital relevancia para no exponer al paciente a pruebas innecesarias.

### **Tratamiento**

Actualmente no existe ningún tratamiento específico para esta entidad y la intervención del nefrólogo debe ir encaminada a identificar precozmente aquellos factores que puedan acelerar el deterioro de la función renal. En este sentido, la estrategia de tratamiento va dirigida a aquellos factores que favorecen la progresión de la enfermedad renal crónica como son la hipertensión, la proteinuria y un buen control de la glicemia.

### **Pronóstico**

Como se ha mencionado anteriormente, se trata de una enfermedad de progresión lenta y, por tanto, la necesidad de terapia renal sustitutiva se da con más frecuencia en la edad adulta. Aun así, no son infrecuentes los casos en los que en la infancia se requiera de diálisis y/o trasplante renal. En el caso de la necesidad de trasplante renal, no suele tener mayor riesgo que otros pacientes sometidos al trasplante y la enfermedad no recurre en el órgano trasplantado. Cuando se dispone de un donante emparentado, se debe realizar el estudio genético en el posible donante para descartar la presencia del gen. Como consideración importante, estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar diabetes tras el trasplante por la propia enfermedad de base, pero también por los fármacos inmunosupresores que pueden ser diabetógenos. Por último, el asesoramiento genético es obligado por la alta probabilidad de transmisión del gen a las siguientes generaciones.



# TERAPIA GÉNICA: ¿EN QUÉ PUNTO ESTAMOS?

La terapia génica incluye, entre otras, la inserción o eliminación de genes completos, dando como resultado la ganancia o pérdida de función de un gen determinado.



**Anna Meseguer Navarro**

Grupo Fisiopatología Renal  
Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR)

## **Introducción**

La enfermedad renal crónica (ERC) afecta a un número creciente de personas en todo el mundo y se estima que se convertirá en la quinta causa de muerte en 2040 [1].

Los pacientes con enfermedad renal terminal requieren diálisis y trasplante renal, intervenciones que conllevan riesgo de complicaciones importantes como problemas cardiovasculares e inmunosupresión. Además, la diálisis proporciona sólo del 5 al 10% de la función renal normal y requiere cambios considerables en el estilo de vida de los pacientes. En cuanto al trasplante, el número de pacientes con enfermedad renal terminal supera con creces el suministro de órganos disponibles para trasplante, lo que significa que muchos pacientes pueden esperar años para recibir un órgano. Por ello, existe una necesidad urgente de terapias nuevas e innovadoras para la ERC, con el objetivo de reducir la carga para los pacientes y del ecosistema sanitario en general [2].

Hasta el 30% de la ERC se atribuye a trastornos monogénicos hereditarios [3,4], incluida la poliquistosis renal (PKD), el síndrome de Alport, la cistinosis, la enfermedad de Fabry, la esclerosis tuberosa, el síndrome de Gitelman y la cistinuria, entre

otras [5,6]. Actualmente, gracias al conocimiento del genoma y a las pruebas genéticas disponibles se puede diagnosticar a los pacientes afectados antes de la aparición de los síntomas o del daño renal irreversible [7,8]. Los tratamientos actuales tratan principalmente las complicaciones evitando la progresión rápida de la enfermedad, pero no atacan la raíz del problema, lo que pone de relieve la urgente necesidad de implementar terapias personalizadas dirigidas a los genes que causan enfermedades. Estrategias innovadoras, como son la terapia celular y génica tienen como objetivo prevenir, tratar o incluso curar enfermedades mediante la introducción de células o material genético en un paciente, lo que requiere una comprensión amplia de la fisiopatología de la enfermedad subyacente.

### Terapia génica y celular

La terapia génica incluye, entre otras, la inserción o eliminación de genes completos, así como la edición de genes endógenos, dando como resultado la ganancia o pérdida de función de un gen determinado. Para conseguir administrar el material genético a las células de destino se utilizan vectores de origen viral, en la gran mayoría de los ensayos clínicos aprobados. Las terapias génicas van dirigidas a células somáticas con el fin de evitar posibles mutaciones en la línea germinal que pudieran ser heredadas posteriormente. La terapia celular, por el contrario, implica la transferencia de células enteras a un paciente con objetivos que incluyen, entre otros, reemplazar o reparar células o tejidos dañados.

### Inicios de la terapia génica

La historia de la terapia celular y genética incluye tanto éxitos como fracasos. En 1990 se realizó el primer ensayo de terapia génica en el que un niño de 4 años con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) recibió el gen de la adenosina desaminasa a través de un vector viral [9]. A pesar del éxito de este ensayo y de otros ensayos

iniciales, el progreso en este campo se detuvo en 1999 con la muerte de un paciente de 18 años debido a una reacción inmune grave a un adenovirus diseñado para tratar un trastorno del ciclo de la urea [10]. Esta trágica muerte impulsó al campo a fortalecer las medidas de seguridad en torno a los ensayos clínicos preexistentes para terapias génicas. Estos ensayos, entre otros, demostraron las dificultades asociadas a estas terapias y allanaron el camino para la investigación en nuevas herramientas terapéuticas que finalmente fueron aprobadas por las agencias reguladoras.

### Terapias celulares y génicas aprobadas

La aprobación de la primera terapia génica se produjo en Europa en 2012, con la autorización de Glybera. Esta terapia, que consistió en la administración del gen LPL al músculo mediante virus adeno asociados (AAV) fue aprobada para la deficiencia de lipoproteína lipasa [11], pero luego fue retirada en 2017 debido al fracaso comercial en los países europeos. Posteriormente, en 2017 la FDA aprobó las primeras terapias génicas en EE.UU., que incluían aquellas dirigidas a la retina y a la modificación de células T para la inmunoterapia contra el cáncer. Las terapias génicas mediadas por AAV se han ampliado desde Glybera, con Luxturna para el tratamiento de la distrofia retiniana asociada a la mutación RPE que fue aprobada en 2017 (el precio del tratamiento asciende a 425.000€/ojo). Posteriormente, se aprobó el uso de genes administrados mediante AAV para tratar la atrofia muscular espinal tipo I y la he-

---

Las terapias génicas van dirigidas a células somáticas con el fin de evitar posibles mutaciones en la línea germinal que pudieran ser heredadas posteriormente

---

---

La aprobación de la primera terapia génica se produjo en Europa en 2012, con la autorización de Glybera

---

---

## La terapia genética en el riñón ha sido y sigue siendo un desafío en comparación con otros órganos

---

mofilia B. Las terapias basadas en células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T por sus siglas en inglés) para el cáncer implican la modificación ex vivo de las células T para redirigirlas contra antígenos tumorales que luego se transfieren nuevamente a los pacientes [12].

Actualmente, se dispone de varias terapias celulares y génicas que en su mayoría se limitan a determinados tejidos, como la retina, el hígado, el músculo y el sistema hematopoyético. La limitación para dirigir las terapias génicas a otros tejidos se debe en gran medida a las pocas rutas de administración disponibles, al riesgo de inmunogenicidad y a la escasa especificidad para llegar al tipo celular indicado en cada caso. Por ejemplo, las terapias génicas retinianas se han desarrollado con éxito debido al privilegio inmunológico ventajoso de la retina (un fenómeno en el que el ojo limita las respuestas inflamatorias para preservar la visión), así como a la accesibilidad de la administración. En el caso del hígado, se está promoviendo el desarrollo de terapias para varias enfermedades hepáticas hereditarias por ser un órgano de fácil acceso debido al predominio de un solo tipo de célula (hepatocitos) y a las altas tasas de transducción de vectores virales que se observan en esas células. Por último, muchos trastornos relacionados con la sangre son dianas principales de la terapia celular y génica y ya han tenido éxito en ensayos clínicos para leucemia, linfoma, mieloma,  $\beta$ -talasemia y hemofilia. En estas enfermedades, las propias células de un paciente pueden modificarse ex vivo y luego transferirse nuevamente al paciente.

Hasta la fecha, se han aprobado globalmente 22 terapias génicas, 21 terapias de ARN y 59 tera-

pias celulares no modificadas genéticamente, que cubren toda la gama de terapias ex vivo e in vivo (13). Actualmente, se están desarrollando aproximadamente 4.000 terapias celulares y génicas adicionales para uso clínico [13].

### Terapia génica en riñón

La terapia genética en el riñón ha sido y sigue siendo un desafío en comparación con otros órganos como el ojo, el hígado, el sistema neuromuscular y el hematopoyético. Hasta el momento, ha habido avances prometedores en la administración renal utilizando AAV y nanopartículas, así como avances en la administración de genes terapéuticos dirigidos a diferentes células renales utilizando diferentes sistemas o rutas de administración. Se ha demostrado que la terapia génica mediada por AAV se puede administrar a diferentes tipos de células del riñón utilizando rutas distintas de entrada. Aunque con eficiencias de transducción relativamente bajas, los AAV se ha utilizado para rescatar con éxito la función renal en un modelo genético de ratón de enfermedad glomerular monogénica [14]. Este y otros avances prometedores se han obtenido principalmente en modelos de roedores pero no se han trasladado a animales grandes y las aplicaciones clínicas plantean varios desafíos en cuanto a la eficiencia del proceso. Entre ellos, la eficiencia de llegada y transducción del vector viral a las células renales diana es más difícil en animales grandes y en humanos debido a diferencias en el tamaño de los órganos, el flujo sanguíneo y la anatomía. De

igual manera, la inmunogenicidad a los vectores puede resultar en una eliminación mediada por una respuesta inmune distinta entre ratones y humanos. Se precisa una evaluación exhaustiva de la toxicidad potencial mediante estudios a largo plazo con animales grandes. Por último, la traducción clínica implica

---

## La terapia génica renal ha sido difícil de lograr en comparación con otros tejidos

---

obstáculos regulatorios, fabricación escalable y ensayos integrales para garantizar la eficacia y la seguridad. Aunque la investigación básica sobre la terapia génica renal ha obtenido resultados prometedores, éstos no se han trasladado todavía a la práctica clínica.

## Consideraciones técnicas relacionadas con el riñón

### Arquitectura renal

La nefrona es una estructura muy compleja que contiene múltiples tipos de células especializadas lo que explica, en parte, por qué la terapia génica renal ha sido difícil de lograr en comparación con otros tejidos. A diferencia del hígado, donde los hepatocitos constituyen más del 80% del tejido, existen al menos 26 tipos de células distintas dentro del riñón [15]. Las enfermedades renales genéticas se originan en cualquier segmento de la nefrona, lo que significa que el vector terapéutico deberá llegar de manera específica a la región donde se origina el problema para poder tratar una determinada enfermedad renal. Por lo tanto, la administración de productos terapéuticos a células dentro de una región específica del riñón ha sido el principal obstáculo para la terapia génica renal.

### Tipos de vectores

Existen vectores virales y no virales como agentes de administración, entre los que se encuentran las nanopartículas y los liposomas. Algo que se debe considerar al elegir un vector de transferencia genética es si existe inmunidad preexistente al mismo, en la población de los pacientes diana. De ser así, muchos pacientes podrían quedar excluidos a la hora de recibir el tratamiento. La elección del vector implica tener en consideración los límites de la capacidad de empaquetado de DNA, las diferencias en la inmunogenicidad y si la carga permanecerá episomal o se integrará en el genoma. Los vectores lentivirales y retrovirales son herramientas comunes para la administración de genes y se transducen en células en división, lo que podría limitar la transducción en el tejido renal dado que la mayoría de los tipos celulares renales son post-mitóticos. La integración en el genoma es parte del ciclo de vida de estos vectores y, aunque ello representa un atributo útil para la expresión transgénica sostenida, plantea la posibilidad de genotoxicidad. No obstante, la integración podría ser favorable para ciertos tipos de células renales que se renuevan con el tiempo, como las células tubulares. En particular, la toxicidad podría resultar como consecuencia de la integración del vector en células fuera del riñón.

Entre los vectores virales, se ha observado que la integración de AAV recombinante es poco común. Por su perfil de seguridad más favorable, el AAV se ha convertido en un vector viral destacado para la terapia génica humana in vivo, logrando la aprobación para su uso en pacientes, como ya ha sido comentado anteriormente. Aunque se han identificado serotipos de AAV que se dirigen eficazmente a tejidos como el hígado, la retina y el músculo, pocos han mostrado tropismo renal. La falta de transducción efectiva de los AAV en el riñón indica una falta de accesibilidad y/o de expresión en el tejido renal. La ingeniería de nuevas cápsides o partículas virales dirigidas a tipos específicos de células renales podría superar este obstáculo.

Entre los serotipos probados, la administración de AAV9 en un modelo de ratón con acrodisostosis demostró hasta un 70% de transducción en las células tubulares de la corteza renal con la posterior restauración de los síntomas de la enfermedad [16]. Aunque este serotipo resultó ser el más efectivo cuando se administró mediante inyección en la vena renal [17], no se observó transducción a las células del riñón en un estudio posterior [18]. Es necesaria una reingeniería de las cápsides para una transducción renal eficiente mediada por AAV.

Pese a exhibir ciertas ventajas, los AAV tienen una menor capacidad de empaquetamiento de DNA (4,7Kb) en comparación con los adenovirus y los lentivirus, lo que representa una limitación importante para su uso en enfermedades renales genéticas comunes, como la PKD o el síndrome de Alport, en las que no se puede conseguir el empaquetamiento en un solo AAV por el gran tamaño de los genes causantes, requiriendo de nuevas estrategias de ingeniería genética [19-22].

### Ingeniería genética del vector

Además de nuevas cápsides con mayor tropismo renal, y con el fin de promover la expresión del gen de interés en un determinado tipo celular del riñón, se deben incluir en el diseño del vector los elementos promotores específicos de tejido o célula de interés, en lugar de promotores que permiten la expresión ubicua del gen. Asimismo, para incrementar la expresión del transgen, se puede

considerar la optimización de codones en el ADNc o agregar elementos adicionales para mejorar o estabilizar la expresión del RNAm, aunque se debe tener en consideración que el conjunto de todos los elementos no supere la capacidad de embalaje del vector (4.7Kb). Otra consideración importante es si se precisa la integración de la carga genética. La integración es necesaria para una población de células diana en división, mientras que la carga genética episomal, que es la que proporciona el AAV, puede ser suficiente durante bastante tiempo para células diana inactivas que no se dividen. En este sentido, los AAV funcionarían bien en enfermedades que tienen su origen en el podocito, mientras que no serían tan adecuados para las que se generan en el túbulo proximal.

### Vías de administración

La exclusión del tamaño del glomérulo sigue siendo otro obstáculo a superar para el diseño de terapia renal por vía sistémica. Las partículas que viajan desde la sangre a través del glomérulo hacia el espacio urinario tienen que pasar a través del endotelio glomerular con poros de 80 a 100 nm [23] la membrana basal glomerular con un tamaño de poro de 3 nm [24,25] y el diafragma de hendidura de los podocitos separados por 32 nm [26]. Debido a ello, se cree que las partículas de tamaño superior a 10 nm y 50 kDa son excluidas activamente por la barrera glomerular [27]. El AAV, el más pequeño de los vectores virales, tiene un tamaño de alrededor de 25 nm, mientras que el adenovirus, el vector viral más grande, puede alcanzar un tamaño de 100 nm razón por la cual, los AAV son los más indicados para llegar al podocito. Teniendo en cuenta la exclusión por tamaño y la falta de tropismo renal de los vectores virales, las nanopartículas representan una opción prometedora tanto por su tamaño que puede variar entre 1 nm y 400 nm, como por la capacidad de unirse covalentemente a moléculas que podrían permitir direccionar mejor la terapia a un tipo celular renal específico.

Las rutas alternativas, incluidas la administración anterógrada a través de la arteria renal, la administración retrógrada a través del uréter y la administración directa en el parénquima, podrían superar las limitaciones de filtración del glomérulo para que los vectores lleguen al [28]. Cada vía de administración tiene sus ventajas, para llegar de manera más efectiva al tipo de célula específica que se quiere tratar. Por ejemplo, el epitelio tubular podría abordarse por el lado apical desde el espacio urinario mediante una inyección retrógrada en el uréter o en la pelvis renal, pero también a través de la parte baso-lateral a partir de partículas que atraviesan el endotelio sanguíneo.

Hay que señalar que la alta tasa de flujo sanguíneo al riñón puede permitir una mayor exposición a vectores introducidos a través de la circulación en comparación con los tejidos que reciben un flujo sanguíneo relativamente menor. Aunque la transducción lentiviral del riñón ha mostrado ser deficiente [29], un trabajo reciente mostró varios meses de mejoría sintomática en un modelo de ratón con enfermedad de Dent (un trastorno renal causado por mutaciones en el gen CLCN5) utilizando una inyección ureteral retrógrada de lentivirus portadores del DNAc de CLCN5 [30].

Finalmente, hay que resaltar que aunque la inyección local en el riñón puede mejorar la orientación específica de la terapia génica, la administración sistémica es la más accesible para su traducción a la clínica. Por ello, se precisan innovaciones tanto en la

vía de administración como en el diseño de vectores. En cuanto al diseño, será necesario obtener cápsides con mayor tropismo renal y, a su vez, incluir promotores específicos para un determinado tipo celular en el diseño del transgen, que maximice el beneficio terapéutico y minimice los posibles efectos tóxicos fuera del tipo celular objeto de la terapia [31].

Los vectores no virales, incluidas las nanopartículas, podrían ser ventajosos para la administración renal debido a su tamaño modificable y su inmunogenicidad reducida en comparación con

Se espera que, en un futuro próximo, exista una caja de herramientas de terapias celulares y génicas seguras y efectivas para la enfermedad renal

los vectores virales. Su bajo coste de fabricación y su flexibilidad en los componentes estructurales son beneficios adicionales.

### Terapia celular para la enfermedad renal

Se ha propuesto el uso de células madre mesenquimales y progenitoras para la terapia celular de la enfermedad renal, observándose que son factores secretados por esas células los que promueven y facilitan la regeneración endógena del riñón [32,33].

Para una enfermedad multisistémica lisosomal de depósito como la cistinosis, y empleando el modelo murino de la enfermedad (ratones *Ctns*<sup>-/-</sup>), se pudo demostrar que el trasplante de células madre hematopoyéticas y progenitoras (HSPC) singénicas de ratones sanos a los *Ctns*<sup>-/-</sup> resultaba en una integración tisular de las células derivadas de la médula ósea, una disminución significativa en la acumulación de cistina en los tejidos y en la preservación a largo plazo de los riñones, los ojos y la tiroides [34].

Para trasladar estos resultados a un posible tratamiento terapéutico en humanos, estos mismos investigadores desarrollaron el trasplante autólogo de HSPC modificadas *ex vivo* utilizando un vector lentiviral para introducir una versión funcional del gen *CTNS*, que había demostrado su eficacia en ratones *Ctns*<sup>-/-</sup>. Tras llevar a cabo estudios farmacológicos y toxicológicos, la producción GMP del vector lentiviral y el desarrollo de fabricación para el candidato terapéutico, se inició un ensayo clínico fase 1/2 [35]. Los resultados preliminares del estudio mostraron que no hubo eventos adversos relacionados con el tratamiento y que los niveles de cistina disminuyeron en los glóbulos blancos tras interrumpir el tratamiento con cisteamina oral. Asimismo se observaron disminuciones



prometedoras de cistina en la córnea, la piel y los riñones de todos los pacientes (resultados presentados en el 18th Annual WORLD Symposium 2022, San Diego).

Se espera que, en un futuro próximo, exista una caja de herramientas de terapias celulares y génicas seguras y efectivas para la enfermedad renal, revolucionando la forma de combatir las diversas causas de la ERC y sus complicaciones. Sin embargo, los avances tecnológicos en este tipo de terapias puede que no tengan ningún impacto si los precios son prohibitivos. Los costes de los productos comercializados actualmente oscilan entre cientos de miles y millones de dólares por dosis [36].

Para tener acceso a terapias génicas y celulares en riñón será necesario seguir investigando intensamente en ciencia básica y traslacional, pero también que las compañías farmacéuticas y los gobiernos luchen para que estas terapias sean accesibles y equitativas para todos los pacientes.

## Referencias bibliográficas

- 1) Hill NR et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 11, e0158765 (2016).
- 2) Wheeler DC & Steiger J. Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplant recipients. *Transplantation* 70, Ss41–Ss45 (2000).
- 3) Schrezenmeier E. et al. The underestimated burden of monogenic kidney disease in adults waitlisted for kidney transplantation. *Genet. Med* 23, 1219–1224 (2021).
- 4) Imai E, Takabatake Y, Mizui M & Isaka Y. Gene therapy in renal diseases. *Kidney Int.* 65, 1551–1555 (2004).
- 5) Armstrong ME & Thomas CP. Diagnosis of monogenic chronic kidney diseases. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens* 28, 183–194 (2019).
- 6) Connaughton DM et al. Monogenic causes of chronic kidney disease in adults. *Kidney Int.* 95, 914–928 (2019).
- 7) Jayasinghe K. et al. Clinical impact of genomic testing in patients with suspected monogenic kidney disease. *Genet. Med* 23, 183–191 (2021).
- 8) Groopman EE et al. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *New Engl. J. Med* 380, 142–151 (2019).
- 9) Blaese RM et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 270, 475–480 (1995).
- 10) Couzin J & Kaiser J. Gene therapy. As Gelsinger case ends, gene therapy suffers another blow. *Science* 307, 1028 (2005).
- 11) Moran N. First gene therapy approved. *Nat. Biotechnol* 30, 1153 (2012).
- 12) Braendstrup P, Levine BL & Ruella M. The long road to the first FDA-approved gene therapy: chimeric antigen receptor T cells targeting CD19. *Cytotherapy* 22, 57–69 (2020).
- 13) Barrett D. et al. Gene, Cell, and RNA Therapy Landscape: Q3 2022 Quarterly Data Report, <https://asgct.org/global/documents/asgct-citeline-q3-2022-report.aspx> (2022).
- 14) Ding WY & et al. Adeno-associated virus gene therapy prevents progression of kidney disease in genetic models of nephrotic syndrome. *Sci. Transl. Med.* 15, eabc8226. (2023).
- 15) Al-Awqati Q & Oliver JA. Stem cells in the kidney. *Kidney Int.* 61, 387–395 (2002).
- 16) Ozgur-Gunes Y. et al. Correction of a knock-in mouse model of acrodysostosis with gene therapy using a rAAV9-CAG-human PRKAR1A vector. *Gene Ther.* 29, 441–448 (2022).
- 17) Rocca CJ, Ur SN, Harrison F & Cherqui S. rAAV9 combined with renal vein injection is optimal for kidney-targeted gene delivery: conclusion of a comparative study. *Gene Ther.* 21, 618–628 (2014).
- 18) Ikeda Y, Sun Z, Ru X, Vandenberghe LH & Humphreys BD. Efficient gene transfer to kidney mesenchymal cells using a synthetic adeno-associated viral vector. *J. Am. Soc. Nephrol* 29, 2287–2297 (2018).
- 19) Barbon E. et al. Development of a dual hybrid AAV vector for endothelial-targeted expression of von Willebrand factor. *Gene Ther.* 10.1038/s41434-020-00218-6 (2021).
- 20) Ghosh A, Yue Y & Duan D. Efficient transgene reconstitution with hybrid dual AAV vectors carrying the minimized bridging sequences. *Hum. Gene Ther* 22, 77–83 (2011).
- 21) Carvalho LS et al. Evaluating efficiencies of dual AAV approaches for retinal targeting. *Front. Neurosci* 11, 503 (2017).
- 22) Reisinger E. Dual-AAV delivery of large gene sequences to the inner ear. *Hear. Res* 394, 107857 (2020).
- 23) Luft FC et al. Effects of moxalactam and cefotaxime on rabbit renal tissue. *Antimicrob. Agents Chemother* 21, 830–835 (1982).
- 24) Kanwar YS & Farquhar MG. Presence of heparan sulfate in the glomerular basement membrane. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 76, 1303–1307 (1979).
- 25) Ogawa S. et al. High-resolution ultrastructural comparison of renal glomerular and tubular basement membranes. *Am. J. Nephrol* 19, 686–693 (1999).
- 26) Lahdenkari AT et al. Podocytes are firmly attached to glomerular basement membrane in kidneys with heavy proteinuria. *J. Am. Soc. Nephrol* 15, 2611–2618 (2004).
- 27) Rubin JD & Barry MA. Improving molecular therapy in the kidney. *Mol. Diagn. Ther* 24, 375–396 (2020).
- 28) Tavakolidakhrabadi N, Ding WY, Saleem MA, Welsh GI & May C. Gene therapy and kidney diseases. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*. Vol. 32 December (2024).
- 29) Davis L & Park F. Gene therapy research for kidney diseases. *Physiol. Genomics* 51, 449–461 (2019).
- 30) Yadav MK, Yoo KW, Atala A & Lu B. Lentiviral vector mediated gene therapy for type I Dent disease ameliorates Dent disease-like phenotypes for three months in CIC-5 null mice. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev* 27, 149–166 (2022).
- 31) Rubin JD & Barry MA. Improving molecular therapy in the kidney. *Mol. Diagn. Ther* 24, 375–396 (2020).
- 32) Bussolati B & Camussi G. Therapeutic use of human renal progenitor cells for kidney regeneration. *Nat. Rev. Nephrol* 11, 695–706 (2015).
- 33) Tögel FE & Westenfelder C. Mesenchymal stem cells: a new therapeutic tool for AKI. *Nat. Rev. Nephrol* 6, 179–183 (2010).
- 34) Harrison F. et al. Hematopoietic stem cell gene therapy for the multisystemic lysosomal storage disorder cystinosis. *Mol. Ther* 21, 433–444 (2013).
- 35) Cherqui S. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for Cystinosis: From Bench-to- Bedside. *Cells*, 10(12):3273 (2021).
- 36) Gene therapies should be for all. Editorial. *Nat. Med* 27, 1311 (2021).



## ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL (ATRD)

La sintomatología está presente desde las primeras semanas de la vida. Más adelante, se hace más evidente el retraso de crecimiento que se acentúa con los años



**Víctor M. García Nieto**

Ex Jefe de la Sección de Nefrología  
Pediátrica del Hospital Universitario  
Nuestra Señora de Candelaria de  
Santa Cruz de Tenerife  
Ex presidente de la Asociación  
Española de Nefrología Pediátrica  
Coordinador del Grupo de Historia  
de la Asociación Española de  
Pediatria  
Director de Canarias Pediátrica

### Historia

En 1936, Butler, Wilson y Farbes publicaron las características clínicas y bioquímicas de cuatro lactantes con edades comprendidas entre dos semanas y once meses que padecían un síndrome clínico que no se había descrito hasta entonces y que estaba caracterizado por:

“a) Deshidratación persistente en ausencia de vómitos y diarrea excesiva, en presencia de una adecuada ingesta de alimentos, líquidos y sal.

b) Hiperpnea persistente asociada a una elevación mantenida de la concentración del cloro sérico y reducción de la de bicarbonato.

c) Depósito de sales de calcio dentro y adyacente a algunos túbulos renales” [1].

Los niveles de bicarbonatemia oscilaban entre 6 y 12 mEq/l y los de cloremia entre 121 y 140 mEq/l. Los cuatro niños fallecieron. En la figura 1 pueden observarse la radiografía de los riñones obtenidos en la necropsia de uno de ellos, en la que se aprecia una nefrocalcinosis masiva [1].

En 1940, Albright et al. publicaron las características clínicas de una joven de 13 años de edad, que estaba afectada de raquitismo persistente y talla baja. Los niveles plasmáticos de calcio eran normales (lo



Figura 1. Reproducción de la radiografía de los riñones obtenidos en la necropsia de uno de los primeros pacientes diagnosticados de ATRd. Puede observarse una nefrocalcinosis masiva<sup>1</sup>

que descartaba un hiperparatiroidismo), los de fosfato reducidos y los de fosfatasa alcalina estaban elevados. El cuadro se acompañaba de “depósitos masivos de calcio” en las pirámides de los riñones (figura 2), hipercloremia e hipobicarbonatemia [2]. Con diversas pruebas de estímulo, los autores llegaron a la conclusión de que la enfermedad se caracteriza por una incapacidad para producir amonio y de excretar orinas ácidas. Esos autores propugnaron el tratamiento con citrato como método para “elevar el CO<sub>2</sub> sérico y reducir los niveles de cloremia” [2]. En las figuras 3 y 4 puede observarse las radiografías de ambos fémures realizadas antes y después de seis meses de tratamiento.

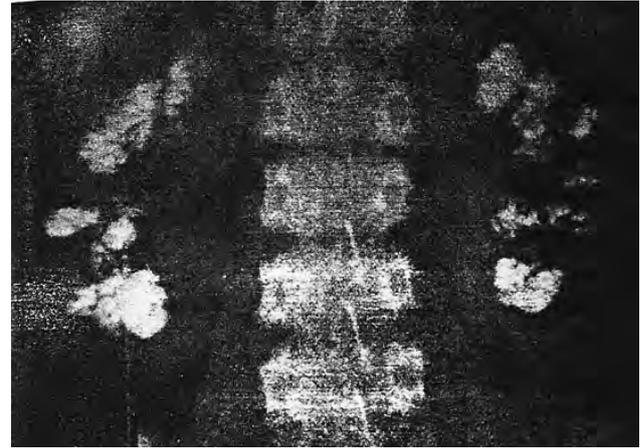


Figura 2. “Depósitos densos de calcio en las pirámides de ambos riñones” en una radiografía de abdomen realizada en un caso de “nefrocalcinosis con raquitismo y retraso del crecimiento”<sup>2</sup>

La enfermedad fue conocida con el nombre de *nefrocalcinosis infantum* [3], que fue simultaneado desde principios de los años 50 con el de acidosis tubular renal [4].

A partir de mediados de la década de los 50, empezaron a publicarse casos familiares que sugerían, una herencia autosómica dominante en algunos casos de acidosis tubular renal [5]. La asociación con sordera y herencia autosómica recesiva fue descrita más tarde [6].

A partir de los años 60 varios grupos informaron acerca de un dato bioquímico que es propio de las ATRd. Nos referimos a la hipocitraturia, que representa un marcador sensible de acidosis metabólica [7].

### Manifestaciones clínicas de la ATRd

Frecuentemente, la sintomatología está presente desde las primeras semanas de la vida en forma de vómitos, poliuria, sed intensa, episodios de deshidratación y falta de ganancia ponderal. Más adelante, se hace más evidente el retraso de crecimiento que se acentúa con los años, junto a estreñimiento, anorexia y fatigabilidad [8]. El raquitismo no se observa en la primera infancia, aunque sí tras muchos años de evolución sin tratamiento. En adultos no tratados se ha descrito una enfermedad ósea de bajo remodelado [9]. La nefrocalcinosis, por el contrario, es un hallazgo precoz (figuras 1 y 2). Como consecuencia de la hipopotasemia pueden aparecer debilidad muscular o parálisis flácida. En la variante autosómica recesiva existe sordera neurosensorial. Los pacientes con la forma autosó-

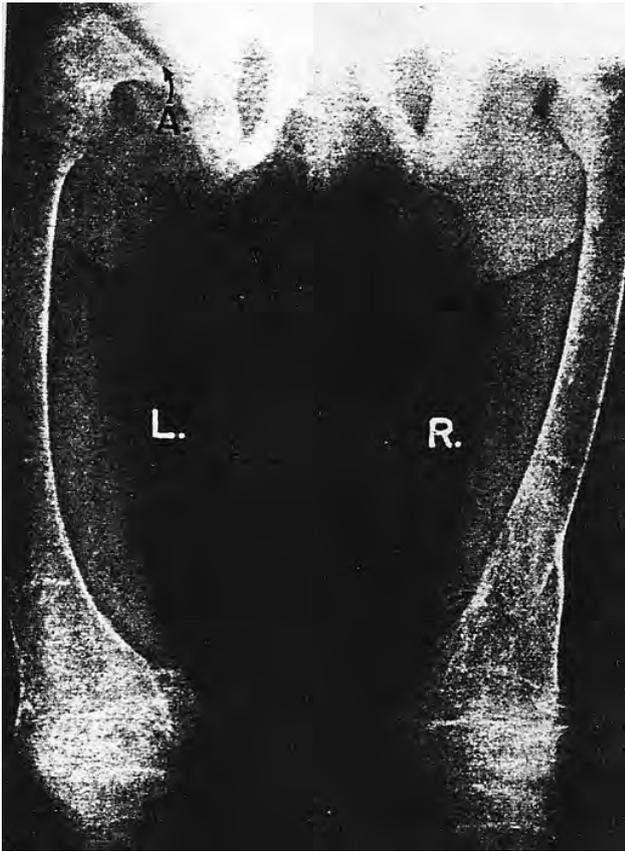


Figura 3. Radiografía de ambos fémures antes de instaurarse el tratamiento en la paciente de la figura 2<sup>2</sup>

mica dominante generalmente se manifiestan clínicamente en la adolescencia o en la edad adulta, con síntomas menos graves.

### Datos de laboratorio

El hallazgo fundamental en los pacientes con ATRd es la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica (más de 110 mEq/l; anión restante normal) con o sin hipopotasemia, baja excreción de amonio ( $\text{NH}_4$ ), hipercalciuria, hipocitraturia, defecto de la capacidad de concentración renal y nefrocalcinosis. El pH urinario oscila entre 6,5 y 7,5. La calciuria guarda relación con la acidosis, de tal modo que se normaliza con el tratamiento adecuado con álcalis. Los niveles séricos de calcio y fosfato son normales, así como el filtrado glomerular renal al debut. El defecto de concentración es resistente a la vasopresina. En ocasiones, se ha descrito una disfunción tubular proximal consistente en proteinuria de bajo peso molecular, hiperaminoaciduria generalizada, hiperfosfaturia e hiperuricosuria [10]: este cuadro es reversible tras la introducción del tratamiento. Lo más probable es que esta disfunción tubular



Figura 4. Radiografía de la pelvis y ambos fémures después de seis meses de tratamiento en la misma paciente de la figura 3. "Se observa un incremento de la densidad y del espesor óseos". "El borde de hueso nuevo perióstico se observa, especialmente bien, en B"

transitoria esté en relación con la hipopotasemia y el déficit de potasio corporal consiguiente [11].

### Confirmación del diagnóstico.

#### Pruebas de acidificación

Los pacientes con ATRd no acidifican nunca la orina por debajo de 6 tras una sobrecarga ácida ( $\text{ClNH}_4$ ) o tras estimular la secreción de  $\text{H}^+$  mediante una elevada concentración intratubular de un anión como el cloro (furosemida,  $\text{Cl}_2\text{Ca}$ ). Tampoco elevan la  $\text{pCO}_2$  urinaria por encima de 70 mmHg tras un estímulo con el anión  $\text{HCO}_3^-$  (bicarbonato sódico, acetazolamida o ambos) [12].

#### Acidificación de la orina en el ducto colector distal renal (figura 5)

Las células secretoras de ácido o células intercaladas alfa excretan  $\text{H}^+$  por medio de la ATPasa va-

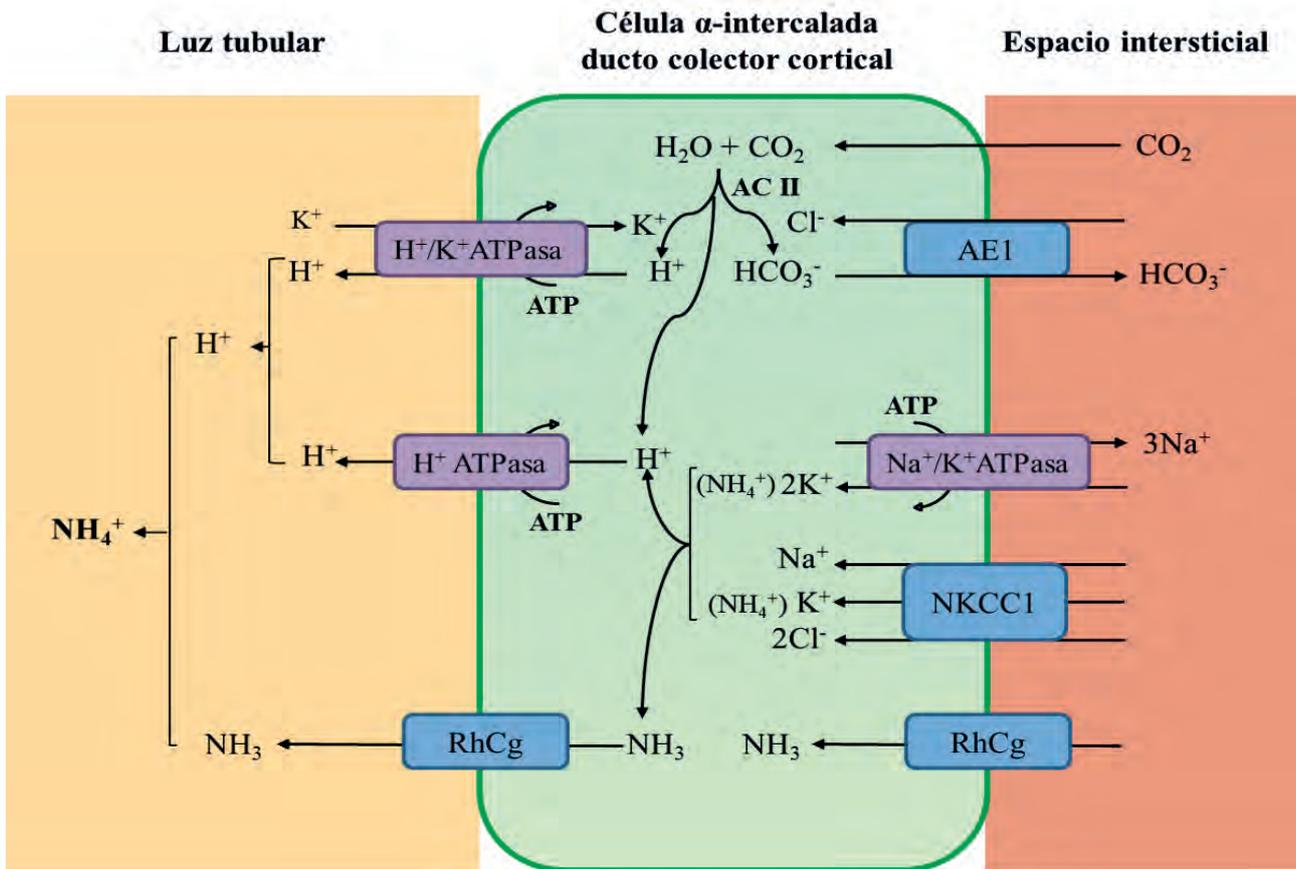


Figura 5. Acidificación de la orina en el ducto colector distal renal en condiciones fisiológicas

cuolar ( $H^+$ -ATPasa) y la  $H^+$ - $K^+$ -ATPasa [13], [14]. Ésta última sirve, también, para la preservación de potasio ion durante la deficiencia del mismo. A partir de  $CO_2$  y  $H_2O$ , reacción catalizada por la anhidrasa carbónica intracelular tipo II, se provee  $H^+$  para la  $H^+$ -ATPasa y  $HCO_3^-$  para el intercambiador basolateral  $Cl^-$ - $HCO_3^-$  (AE1). La excreción de  $NH_4^+$  en el ducto colector requiere de, al menos, dos pasos, a saber, ingreso basolateral y excreción luminal. El ingreso de amonio hacia la célula en el lado basolateral se produce mediante el cotransportador  $Na^+/K^+/2Cl^-$  (NKCC1) y la  $Na^+$ - $K^+$ -ATPasa. En ambos casos, el  $NH_4^+$  puede ser transportado en lugar de potasio. La membrana luminal tiene una alta permeabilidad para  $NH_3$ . Las proteínas RhCG presentes en la membrana luminal y en la membrana basolateral participan en el transporte de  $NH_4^+/NH_3$ .

### Bases genéticas de la ATRd

Actualmente se reconocen seis genes cuyas mutaciones pueden dar lugar a ATRd, a saber, *ATP6V1B1*, *ATP6V0A4*, *SLC4A1*, *FOXi1*, *WDR7* y *ATP6V1C2*.

Mutaciones en los genes *ATP6V1B1* y *ATP6V0A4*. Los defectos en la actividad de la bomba

$H^+$  ATPasa (V-ATPasa) (figura 5) causan la mayoría de los casos primarios de ATRd. La  $H^+$ -ATPasa es una bomba de protones altamente conservada que se expresa en las células  $\alpha$ -intercaladas y que está formada por dos dominios, el V1 y V0. La subunidad B1, codificada por el gen *ATP6V1B1*, forma parte del dominio V1 que captura protones del citoplasma celular. Mutaciones en el gen *ATP6V1B1* que codifica la subunidad B1 de la  $H^+$ -ATPasa origina la forma autosómica recesiva asociada con sordera neurosensorial [15]. La forma autosómica recesiva de ATRd sin sordera está causada por mutaciones en el gen *ATP6V0A4* que codifica la subunidad  $\alpha 4$  de la  $H^+$ -ATPasa [16].

Mutaciones en el gen *SLC4A1*. El gen *SLC4A1* presenta un papel crucial en la homeostasis ácido-base ya que codifica un intercambiador de aniones  $Cl^-$ - $HCO_3^-$ ; también conocido como AE1 (anion exchanger 1) (figura 5) o proteína banda 3, responsable de la reabsorción de  $HCO_3^-$  junto con la excreción de  $Cl^-$  en las células  $\alpha$ -intercaladas [17]. El bicarbonato, formado intracelularmente por la acción de la anhidrasa carbónica intracitoplásmica (AC tipo II), abandona la célula a través de

la membrana basolateral mediante ese intercambiador que, también, se expresa en los eritrocitos. La falta de excreción de  $\text{Cl}^-$  debida a la alteración de su función explica la hipercloremia propia de la ATRd. La enfermedad causada por mutaciones en este intercambiador tiene habitualmente un fenotipo más leve con un inicio más tardío con respecto a los defectos en la actividad de la  $\text{H}^+$  ATPasa.

### Tratamiento

La instauración temprana de álcalis es el pilar del tratamiento de los pacientes con ATRd. El principal objetivo del tratamiento en los niños es prevenir el retraso del crecimiento, el raquitismo/osteoporosis y la progresión a enfermedad renal crónica en la edad adulta. Tanto la hipopotasemia como la acidosis deben ser corregidos para mantener un crecimiento normal en los niños. Un objetivo práctico y sencillo del tratamiento sería conseguir que los cocientes calcio/creatinina y citrato/creatinina fueran normales. El tratamiento alcalinizante, sin embargo, no logra modificar la aparición ni la evolución de la sordera neurosensorial.

La corrección de la acidosis se lleva a cabo con sales de bicarbonato y/o citrato. La dosis habitualmente requerida es mayor en el niño pequeño y va disminuyendo al final del crecimiento [18]. En el adulto, generalmente, no se precisan dosis mayores de 2-3 mEq/kg/día [19]. Además, se ha demostrado que los niños con mutaciones en los genes *ATP6V1B1* y *ATP6VOA4* requieren más álcali que los niños con mutaciones en *SLC4A1* [20].

Existen varias fórmulas líquidas a base de citrato asociado a sodio (solución de Shohl), potasio (Polycitra K) o ambos (Polycitra) [21]. El uso de sodio favorece la expansión de volumen, pero tiene el inconveniente de aumentar la excreción de calcio y de disminuir la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal si la sobrecarga de volumen es efectiva. La hipopotasemia mejora con preparaciones que contienen potasio aunque, en ocasiones, se puede utilizar amiloride. En la presentación farmacéutica oral disponible en España (Acalca®), un comprimido de citrato potásico contiene 10 mEq.

El mayor inconveniente del uso de sales alcalinizantes, sobre todo de citrato, es la mala tolerancia gastrointestinal y la necesidad de dividir el tratamiento en varias dosis diarias para mantener un adecuado control metabólico, lo que conduce al incumplimiento. Recientemente, la empre-

sa farmacéutica Advicenne ha comercializado el preparado ADV7103, basado en una formulación de liberación prolongada en gránulos a base de citrato (1/3) y bicarbonato (2/3) potásicos que se administra dos veces al día. En un estudio multicéntrico abierto, el  $\text{HCO}_3^-$  sérico medio en los pacientes tratados con ADV7103 fue de  $23,1 \pm 1,6$  mEq/L en comparación con  $21,7 \pm 3,1$  mEq/L con el tratamiento habitual. La relación calcio/citrato en orina se redujo por debajo del umbral de riesgo de litogénesis con ADV7103 en el 56% de los pacientes previamente no respondedores con un tratamiento estándar. Además, se mejoró notablemente el grado de cumplimiento [22].

### La acidosis tubular proximal.

#### Juan Rodríguez Soriano

Juan Rodríguez Soriano (1933-2010) fue un eminente nefrólogo pediátrico español, mi maestro, formador de varias generaciones de pediatras y nefrólogos pediátricos. Estaba considerado internacionalmente como uno de los pioneros de la nefrología pediátrica y, referente, en el campo de las tubulopatías. Su prestigio en esa especialidad fue unánimemente reconocido. Realizó sus estudios de medicina en la Universidad de Barcelona. En 1959, obtuvo una beca para ampliar su formación en el *Hôpital des Enfants Malades* de París bajo la tutela de los Dres. Royer y Habib. En 1963 fue admitido en el *Albert Einstein College of Medicine* de Nueva York. Los estudios conducentes a estudiar la capacidad de acidificación renal en circunstancias de normalidad, sirvieron para identificar la acidosis tubular renal proximal como una entidad fisiopatológica independiente, hallazgo que marcó su vida profesional. El trabajo fue publicado en 1967 en el *Pediatric Research* [23]. Hasta entonces solo se conocía la ATRd tipo 1 que había sido descrita en 1936 por Butler et al.<sup>1</sup> y confirmada su existencia, cuatro años más tarde, por parte de Albright et al.<sup>2</sup>. En una publicación posterior del grupo de New York se supo que los pacientes diagnosticados de acidosis tubular renal proximal aislada habían tenido un cuadro transitorio [24]. En 1970, el Dr. Rodríguez Soriano se hizo cargo del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Cruces, ubicado cerca de Bilbao. Allí, junto a Alfredo Vallo, siguió investigando y publicando sobre muchos temas pediátricos pero, especialmente, sobre diversos aspectos de sus dos grandes temas de interés, las pruebas de función renal y las tubulopatías [25].

## Bibliografía

1. Butler AM, Wilson JL, Farber S. Dehydration and acidosis with calcification at renal tubules. *J Pediatr* 1936; 8:489-499.
2. Albright F, Consolazio WV, Coombs FS, Sulkowitch HW, Talbott JH. Metabolic studies and therapy in a case of nephrocalcinosis with rickets and dwarfism. *Bull Johns Hopk Hosp* 1940; 66:7-33.
3. Boutourline-Young HJ. Nephrocalcinosis infantum with hyperchloraemic acidosis. *Br Med J* 1949; 1:181-183.
4. Farrell RH. Hyperchloraemic renal acidosis of infants (nephrocalcinosis infantum); report of a case and review of literature. *Guys Hosp Rep* 1953; 102:234-239.
5. Richards P, Wrong OM. Dominant inheritance in a family with familial renal tubular acidosis. *Lancet* 1972; 2:998-999.
6. Nance WE, Sweeney A. Evidence for autosomal recessive inheritance of the syndrome of renal tubular acidosis with deafness. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1971; 7:70-72.
7. Royer P, Lestradet H, Nordmann R, Mathieu H, Rodríguez-Soriano J. Études sur quatre cas d'acidose tubulaire chronique idiopathique avec hypocitraturie. *Ann Pediatr (Paris)* 1962; 38:808-829.
8. Royer P. Acidosis tubulares primitivas. En: *Nefrología Pediátrica*, ed. esp. Royer P, Habib R, Mathieu H, Broyer M, eds. Barcelona: Ediciones Toray; 1975. p. 49.
9. Domrongkitchaiporn S, Pongsakul C, Stitchantrakul W, Sirikulchayanonta V, Ongphiphadhanakul B, Radinahamed P et al. Bone mineral density and histology in distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2001; 59:1086-1093.
10. Watanabe T. Proximal renal tubular dysfunction in primary distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:86-88.
11. Emery C, Young RM, Morgan DB, Hay AW, Tete-Donker D, Rubython J. Tubular damage in patients with hypokalaemia. *Clin Chim Acta* 1984; 140:231-238.
12. García Nieto VM, Luis Yanes MI. Acidosis tubular renal. En: Antón Gamero M, Rodríguez Fernández LM, eds. *Nefrología Pediátrica. Manual práctico*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. pp. 155-156.
13. Brown D, Paunescu TG, Breton S, Marshansky V. Regulation of the V-ATPase in kidney epithelial cells: dual role in acid-base homeostasis and vesicle trafficking. *J Exp Biol* 2009; 212 (Pt 11):1762-1772.
14. Wingo CS, Smolka AJ. Function and structure of H-K-ATPase in the kidney. *Am J Physiol* 1995 ;269 (1 Pt 2): F1-16.
15. Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, Nayir A, Mocan H, Sanjad SA et al. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H<sup>+</sup>-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nat Genet* 1999; 21:84-90.
16. Smith AN, Skaug J, Choate KA, Nayir A, Bakkaloglu A, Ozen S et al. Mutations in ATP6N1B, encoding a new kidney vacuolar proton pump 116-kD subunit, cause recessive distal renal tubular acidosis with preserved hearing. *Nat Genet* 2000; 26:71-75.
17. Wagner S, Vogel R, Lietzke R, Koob R, Drenckhahn D. Immunochemical characterization of a band 3-like anion exchanger in collecting duct of human kidney. *Am J Physiol* 1987; 253(2 Pt 2):F213-F221.
18. Watanabe T. Improving outcomes for patients with distal renal tubular acidosis: recent advances and challenges ahead. *Pediatric Health Med Ther* 2018; 9:181-190.
19. López-García SC, Emma F, Walsh SB, Fila M, Hooman N, Zaniew M et al. Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34:981-991.
20. Alonso-Varela M, Gil-Peña H, Coto E, Gómez J, Rodríguez J, Rodríguez-Rubio E et al.; RenalTube Group. Distal renal tubular acidosis. Clinical manifestations in patients with different underlying gene mutations. *Pediatr Nephrol* 2018; 33:1523-1529.
21. Rodrigo Jiménez MDE, Mambié Meléndez M. Hipocitraturia. En: *Nefrología Pediátrica* (2ª ed). García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B, eds. Madrid: Aula Médica; 2006, pp. 973-980.
22. Bertholet-Thomas A, Guittet C, Manso-Silván MA, Castang A, Baudouin V, Cailliez M et al. Efficacy and safety of an innovative prolonged-release combination drug in patients with distal renal tubular acidosis: an open-label comparative trial versus standard of care treatments. *Pediatr Nephrol* 2021; 36:83-91.
23. Rodríguez Soriano J, Boichis H, Stark H, Edelmann CM Jr. Proximal renal tubular acidosis. A defect in bicarbonate reabsorption with normal urinary acidification. *Pediatr Res* 1967; 1:81-98.
24. Nash MA, Torrado AD, Greifer I, Spitzer A, Edelmann CM Jr. Renal tubular acidosis in infants and children. *J Pediatr* 1972, 80:738-748.
25. García Nieto VM, Grünberg J, Luis Yanes MI. Discípulos y maestros. Lo que aprendimos de Juan Rodríguez Soriano. *Rev Esp Pediatr* 2011; 67:324-331.



# EL PROCESO DE AUTORIZACIÓN Y ACCESO AL MERCADO DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

La calidad, la eficacia y la seguridad de un medicamento se estudian en un proceso largo y complejo



**Caridad Pontes**

Médica consultora – Servei de Farmacologia Clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.  
Profesora Asociada, Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia, Universitat Autònoma de Barcelona

## **La autorización y el acceso a los medicamentos**

El mercado farmacéutico es un mercado regulado; esto significa que existen una serie de leyes, controles y normas que velan por el cumplimiento estricto de unas garantías destinadas a proteger los derechos fundamentales de las personas. La influencia potencial de los medicamentos sobre la salud, que es uno de los derechos fundamentales de las personas, justifica que se vigilen especialmente los productos farmacéuticos, ya que cualquier defecto de fabricación, fallo de eficacia o problema de seguridad de los medicamentos pueden generar daños físicos, emocionales o económicos a una gran cantidad de personas, afectando sustancialmente sus vidas. Por ello se definen unas garantías básicas exigibles en relación a los medicamentos: la calidad, la eficacia, la seguridad y la eficiencia.

La calidad, la eficacia y la seguridad de un medicamento se estudian en un proceso largo y complejo, la investigación y el desarrollo de medicamentos. Este proceso incluye una larga serie de

estudios de diversos tipos destinados a generar el soporte científico necesario sobre las características y la utilidad de un nuevo medicamento (Tabla 1). La información obtenida sirve para tomar decisiones a lo largo del proceso; por ejemplo, para comparar entre varios productos posibles cuál

puede resultar mejor, para decidir si es apropiado o no continuar con el desarrollo de un medicamento que no es tan eficaz como se esperaba, o con problemas de seguridad, o para decidir si se dan las garantías suficientes para permitir comercializar un medicamento.

**Tabla 1. Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos**

Aspecto	Objetivo	Descripción
Calidad	Documentar la composición, la estabilidad, la fabricación y el proceso de preparación de los medicamentos.	Durante todo el proceso de investigación y desarrollo de los medicamentos, se va sintetizando y analizando la nueva sustancia para verificar su pureza y estabilidad, y se preparan las formas farmacéuticas adecuadas para su uso (comprimidos, cápsulas, inhaladores, inyectables, etc.).
Eficacia	Describir la utilidad del nuevo producto para prevenir, paliar, o revertir la expresión de una enfermedad en una persona, o para favorecer su diagnóstico.	Mediante ensayos clínicos se evalúa si el nuevo producto puede corregir las alteraciones que produce la enfermedad, y se cuantifican los cambios, comparativamente respecto de otros tratamientos ya existentes, o respecto de un placebo o sustancia inerte. Se distinguen tres tipos o fases de estudios 1) de farmacología clínica, 2) exploratorios y 3) confirmatorios.
Seguridad	Obtener un conocimiento detallado de todos los efectos indeseados o tóxicos que puede producir un medicamento, incluyendo riesgos a corto y a largo plazo.	Inicialmente se analizan en modelos in vitro y animales los posibles efectos indeseados de las nuevas sustancias, y se hacen estudios de toxicidad crónica, de riesgo de cáncer o alteraciones congénitas, y riesgos sobre la fertilidad, por ejemplo. Durante la fase clínica, se recoge información sistemática sobre reacciones adversas en pacientes.

La cuarta garantía, la eficiencia, relaciona la inversión económica requerida con el beneficio clínico obtenido, es decir, cuánto cuesta una unidad de salud ganada. Si un medicamento aporta mucha eficacia y tiene un precio bajo es muy eficiente, y a la inversa, si aporta poco beneficio y tiene un coste muy elevado es poco eficiente. El uso de medicamentos poco eficientes puede desviar presupuestos de otras inversiones más eficientes, beneficiando a menos personas e impactando en la justicia en la utilización de recursos. Por lo tanto, se requiere que, además de demostrar una razón de beneficio riesgo favorable, un medicamento comercializado sea eficiente. La eficiencia también es un concepto relacionado con los derechos fundamentales, y se concreta en la regulación de los precios de venta de los medicamentos, y en las decisiones sobre su financiación pública.

La ley europea establece que las tres primeras garantías se pueden acordar a nivel de toda Europa,

mientras que la cuarta es competencia exclusiva de los distintos estados miembros. Esto es así por las diferencias evidentes entre los países europeos en términos de producto interior bruto, de sistemas de cobertura social y modelos sanitarios, en las características de la población y en las preferencias políticas en las asignaciones de presupuestos.

Considerando estos dos niveles de decisión, el fabricante que desea vender un nuevo medicamento en Europa tiene que realizar un proceso con dos fases.

### **La autorización de comercialización**

Para que un medicamento se pueda comercializar, se debe verificar que el producto cumple con las exigencias establecidas de calidad, y que aporte una razón de beneficio/riesgo favorable en la indicación clínica para la que se desea utilizar. Así, para obtener una autorización de comercialización de un medicamento, la fabricación y las

características del producto deben cumplir con unos controles de producción, y el beneficio potencial que aporta el medicamento debe superar cualquier riesgo conocido o previsible. La perspectiva de las autorizaciones de comercialización siempre se refieren a una enfermedad o situación clínica concreta, definida por unos criterios diagnósticos, con signos y síntomas específicos y una definición de los pacientes a los que va destinado el tratamiento, en lo que se denomina una indicación terapéutica. La autorización de comercialización se materializa en la ficha técnica del medicamento, que incluye el detalle de las indicaciones para las que se autoriza el medicamento y las condiciones y recomendaciones de uso del mismo.

La autorización de comercialización europea se solicita a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). La EMA es una agencia participada por todos los países de la Unión Europea y algunos países asociados, en la que tienen voz todas las agencias de medicamentos europeas; en el caso de España, nos representa la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). De este modo, las decisiones sobre calidad, eficacia y seguridad se toman de manera conjunta y se aceptan por parte de todos los países. La cuarta garantía, de eficiencia, que se establece mediante la fijación de precios y la de-

ciación de financiación, se evalúa posteriormente a nivel nacional.

### La solicitud de precio y financiación

Si la opinión de la EMA ha sido positiva, el fabricante debe iniciar el segundo paso del acceso, esta vez a nivel de cada uno de los países. Para ello presenta una solicitud de precio y financiación, aportando una documentación en la que se incluye una propuesta de precio solicitado.

La ley española establece que la financiación de medicamentos a través del SNS debe considerar distintos criterios (Tabla

2). En España, la decisión de financiación y precio es competencia del Ministerio de Sanidad, en concreto de la Dirección General de Cartera Común y Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, y se discute en la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. La valoración de estos criterios requiere otra aproximación distinta de la de autorización, ya que es preciso comparar el nuevo medicamento respecto de los ya disponibles, así como incluir aspectos de evaluación económica y de tipo práctico. En términos de planificación, hay que evaluar la necesidad que permite satisfacer el nuevo medicamento en el contexto de otras necesidades e inversiones que compiten por los recursos, y considerar los criterios de equidad y de protección de determinados colectivos.

## La comercialización de medicamentos requiere dos procesos secuenciales: la autorización de comercialización europea y la decisión de precio y financiación nacional

Tabla 2

Criterios de inclusión de medicamentos en la financiación del Sistema Nacional de Salud
Financiación selectiva y no indiscriminada teniendo en cuenta criterios generales, objetivos y publicados y, concretamente, los siguientes:
a) Gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías para las que resulten indicados.
b) Necesidades específicas de ciertos colectivos.
c) Valor terapéutico y social del medicamento y beneficio clínico incremental del mismo teniendo en cuenta su relación coste-efectividad.
d) Racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica e impacto presupuestario en el Sistema Nacional de Salud.
e) Existencia de medicamentos u otras alternativas terapéuticas para las mismas afecciones a menor precio o inferior coste de tratamiento.
f) Grado de innovación del medicamento.

Criterios generales inclusión en la prestación farmacéutica de Medicamentos y PS	
Valor terapéutico y social del medicamento	
Beneficio clínico incremental	
Coste-efectividad	
Valor social	
Componente de innovación	
Avances terapéuticos indiscutibles	
Contribución a la sostenibilidad y al PIB	

El resultado de esta evaluación puede aceptar la propuesta de precio, o considerar que el precio propuesto no cumple con los criterios de financiación. En este proceso es necesario que el fabricante acepte el precio propuesto, ya que no se le puede imponer que comercialice el producto a un precio impuesto, y si no está de acuerdo con la resolución, puede decidir no comercializar su medicamento en España. Así, se suele abrir un proceso de negociación que es tanto más complejo cuanto mayores son las discrepancias entre las pretensiones del fabricante y los criterios de eficiencia que aplica el Ministerio. Finalmente, cuando se llega a un acuerdo, se asigna un precio y el medicamento ya se puede adquirir (comercialización efectiva). En ocasiones, este acuerdo puede implicar alguna restricción de uso en el sistema público de salud, pues el producto solo es eficiente en parte de las indicaciones autorizadas.

Así, algún producto autorizado no está completamente financiado, y no puede prescribirse a cargo de la sanidad pública en todas las indicaciones que constan en su ficha técnica.

### La investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos

La dimensión de la investigación y el desarrollo de un nuevo medicamento es enorme, en términos de inversión económica y en términos de dedicación de tiempo y de recursos humanos. Si bien las fases iniciales de investigación y descubrimiento

de nuevos posibles tratamientos son relativamente asequibles, y a menudo pueden ser fruto de investigaciones académicas o de financiación pública, la inversión en desarrollo de un producto es un proceso largo y costoso, que puede representar entre 12 y 15 años de trabajo e inversiones de centenares o incluso miles de millones de euros. Esto es así por la necesidad de realizar múltiples estudios con estrictos controles de calidad para poder demostrar las garantías exigibles a los productos destinados al tratamiento de personas, y en particular los estudios clínicos (Figura 1).

El desarrollo clínico de medicamentos debe seguir una secuencia progresiva y llevarse a cabo conforme a estrictos procedimientos de vigilancia, calidad y protección ética. La duración de cada estudio es de meses a años, e implica la participación de equipos de decenas a miles de profesionales, por lo que representan una complejidad operativa muy grande y costes elevados,

hasta un 80-90% del total de la inversión requerida.

Esta necesidad de recursos tan grande requiere una capacidad inversora sustancial, dispuesta a aceptar niveles de riesgo elevados, puesto que la mayoría de los posibles medicamentos se descartan ya en las fases iniciales, por problemas de seguridad o de eficacia insuficiente. No obstante, los medicamentos son un bien de muy amplia utilización, que pueden generar ingresos sustanciosos y compensar con creces las inversiones realizadas.

Los medicamentos huérfanos tienen consideraciones especiales de flexibilidad en la autorización de comercialización y de equidad en las decisiones de financiación



Figura 1. Desarrollo clínico de medicamentos

Tanto la magnitud de la inversión como su nivel de riesgo y su potencial de retorno implican que habitualmente el desarrollo de los medicamentos se lleve a cabo en un contexto industrial, ya que son las empresas farmacéuticas quienes tienen la capacidad financiera para poder realizar y sostener estas inversiones a largo plazo con la perspectiva del elevado retorno en caso de éxito. De hecho, las empresas farmacéuticas se cuentan entre las más rentables de todos los sectores industriales, y este modelo ha demostrado su capacidad de incentivar muy eficazmente la investigación, consiguiendo una elevada tasa de innovación y avances en la disponibilidad de nuevos medicamentos.

### El caso especial de las enfermedades minoritarias

Las enfermedades minoritarias se definen por un número reducido de personas que las padecen; en concreto Europa considera minoritarias las enfermedades que afectan a no más de 5/10.000 habitantes. A pesar de su baja frecuencia, existen más de 6.000 enfermedades minoritarias y afectan aproximadamente a 3 millones de personas

en España, por lo que son una prioridad sanitaria de primer orden.

De estas enfermedades, un 95% no dispone de tratamientos aprobados, en parte porque plantean una gran complejidad y dificultad para la investigación de nuevos tratamientos (Tabla 3), y en parte porque la inversión en relación a los retornos económicos es proporcionalmente mayor, y los beneficios, en un modelo en el que la rentabilidad económica de los medicamentos depende en buena parte del volumen de ventas, puede resultar en un escaso interés comercial.

Así, a finales del siglo XX las autoridades europeas reconocieron la preocupación sobre la desprotección de las personas afectadas por estas enfermedades, derivada de las dificultades para investigar en enfermedades minoritarias, y sobre las dificultades para su comercialización y la poca atracción de la inversión que representaban el requerimiento de estudios largos y costosos, inviables en poblaciones pequeñas, y la exigencia de una evaluación regulatoria completa con la pérdida de tiempo que puede ser irreparable para los pacientes afectados. Así, establecieron unos incentivos a la investigación en enfermedades minoritarias, y de

Tabla 3

Dificultades de la investigación en enfermedades minoritarias
Desconocimiento de la historia natural de la enfermedad
Falta de modelos validados para estudios preclínicos
Dificultad de diseño de ensayos clínicos con objetivos relevantes
Poblaciones inherentemente pequeñas
Escasez de expertos clínicos y centros de referencia
Infra diagnóstico, poblaciones dispersas y heterogéneas
Dificultades organizativas y de reclutamiento
Reticencia a recibir placebo y/o a la aleatorización de tratamientos
Ausencia o mala calidad de controles históricos y registros
Ausencia o heterogeneidad de guías clínicas y protocolos terapéuticos

métodos especiales más flexibles para la autorización de medicamentos en determinadas circunstancias con necesidades médicas graves y urgentes.

### La designación de medicamentos huérfanos

A principios de los años 2000 la Comisión Europea aprobó un reglamento específico para la promoción de terapias dirigidas a enfermedades raras que define los medicamentos huérfanos como aquellos que 1) están destinados a una enfermedad potencialmente mortal o crónicamente debilitante que afecta a no más de 5/10.000 habitantes en Europa, o que sin incentivos es poco probable que su comercialización sea suficientemente rentable para compensar la inversión necesaria; 2) ausencia de alternativas terapéuticas satisfactorias para esa enfermedad en el momento actual y 3) credibilidad de que el nuevo medicamento puede tener un efecto beneficioso en el tratamiento de esa enfermedad que mejore su tratamiento actual.

Si un fármaco cumple estos requisitos, se le otorga la designación de medicamento huérfano y se beneficia de un asesoramiento científico a un coste reducido, ayuda administrativa y financiación adicionales para I+D, entre otras. Los medicamentos huérfanos se deben autorizar por un procedimiento centralizado único europeo. Además, si llegan a la comercialización y continúan cumpliendo los requisitos de la designación de medicamento huérfano, se les aplican tasas reducidas y una exclusividad de mercado prolongada.

### Flexibilización de las autorizaciones

Por otra parte, en el 2006 se incluyó en la legislación la posibilidad de otorgar autorizaciones

condicionadas a completar los estudios faltantes tras la comercialización, siempre que existieran ya indicios de beneficio/riesgo favorable, y solo para medicamentos destinados a enfermedades graves y sin tratamientos disponibles. Asimismo, para enfermedades ultrararas, se estableció una forma de autorización en condiciones excepcionales, que reconoce en estos casos la imposibilidad de recopilar un volumen de información suficiente según los criterios estándar.

Esta normativa ha tenido un impacto muy importante, reduciendo el tiempo medio de acceso y aumentando el número de medicamentos huérfanos comercializados, que actualmente representan aproximadamente 1 de cada 4-5 autorizaciones de comercialización favorables de la EMA.

### Criterios de financiación equitativa

Además, algunos países ofrecen una mayor flexibilidad durante la evaluación de precios y financiación de estos fármacos (p. ej., Alemania), mientras que otros utilizan métodos específicamente diseñados para evaluar fármacos dirigidos a enfermedades minoritarias (p. ej., Australia, Escocia e Inglaterra). En España, los medicamentos huérfanos siguen el mismo procedimiento de financiación y acceso que el resto de los medicamentos, si bien tanto la gravedad como la ausencia de alternativas terapéuticas satisfactorias y las necesidades especiales de determinados colectivos son criterios explícitos que se consideran en la decisión de precio y financiación.

En la valoración de medicamentos destinados a minorías de pacientes, los criterios de justicia distributiva deben considerar también el concepto de

equidad, entendido como la adaptación de la norma general a las particularidades de cada caso para garantizar igualdad de oportunidades para todos los individuos. Este concepto permite modular las decisiones, por ejemplo, flexibilizando los límites de la eficiencia y aceptando precios más elevados para productos destinados a pocos pacientes.

### Conclusiones

Todos los medicamentos se encuentran estrictamente regulados, debiendo demostrar que cumplen las garantías básicas exigibles en cuanto a calidad, eficacia, seguridad y eficiencia en las indicaciones comercializadas. Los tres primeros crite-

rios fundamentan la autorización de comercialización y se deciden a nivel europeo, mientras que el cuarto complementa las decisiones de fijación de precio y financiación, y es una competencia nacional que en España ejerce el Ministerio de Sanidad.

Los medicamentos huérfanos son aquellos que pueden mejorar el tratamiento existente para una enfermedad minoritaria. Reciben una protección legislativa especial para incentivar su desarrollo clínico y acelerar su autorización de comercialización; en las decisiones de asignación de precios y financiación se les aplican una serie de consideraciones destinadas a garantizar la equidad en el acceso de los colectivos con necesidades especiales.

## Referencias

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. [Internet]. Boletín Oficial del Estado, 2015. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rdlg/2015/07/24/1>
2. Oficina de Publicaciones de la Unión Europea. Reglamento (CE) n.º 141/2000 sobre medicamentos huérfanos. Consejo de Europa, 2019. [Internet]. Disponible en: <http://data.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj>
3. Oficina de Publicaciones de la Unión Europea. Reglamento (CE) n.º 507/2006 de la Comisión, de 29 de marzo de 2006, sobre la autorización condicional de comercialización de los medicamentos de uso humano que entran en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo. Consejo de Europa, 2006. [Internet]. Disponible en: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/507/oj>
4. Ministerio de Sanidad. Documento informativo sobre la financiación y fijación de precio de los medicamentos en España. Gobierno de España, 2022. [Internet]. Disponible en: [20220526\\_Doc\\_Infor\\_Financiacion\\_Med\\_Esp.pdf \(sanidad.gob.es\)](https://www.gob.es/sanidad/20220526_Doc_Infor_Financiacion_Med_Esp.pdf)
5. Pontes C, Fontanet JM, Vives R, Sancho A, Gómez-Valent M, Ríos J, Morros R, Martinalbo J, Posch M, Koch A, Roes K, Oude Rengerink K, Torrent-Farnell J, Torres F. Evidence supporting regulatory-decision making on orphan medicinal products authorisation in Europe: methodological uncertainties. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Nov 15;13(1):206. doi: 10.1186/s13023-018-0926-z.



# (P)REHABILITACIÓN EN PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE RENAL. ¿QUÉ TENGO QUE SABER?

Una cirugía mayor y una maratón tienen más en común de lo que piensas



**Raquel Sebío García**

Fisioterapeuta Hospital Clínic de Barcelona. Doctora en Ciencias de la Salud

¿Alguna vez has tenido que prepararte para un evento deportivo de gran magnitud? Una media maratón, una maratón, un triatlón... Si lo has hecho, probablemente sepas ya la exigencia física que requiere una prueba de estas características, y si no, es posible que estés pensando "¿Yo? ¿Correr una maratón? No creo que pueda hacerlo...". Pues si estás leyendo este artículo porque necesitas un trasplante de riñón, es hora de calzarse las zapatillas y entrenar. "¿Y eso por qué? Si yo no tengo que hacer nada en el quirófano...", debes estar pensando. Pues porque una cirugía mayor y una maratón tienen más en común de lo que piensas. Ahora te lo explico...

Una cirugía mayor, entendida como ésta aquella operación que requiere anestesia general para realizarse, es un evento extremadamente estresante para nuestro organismo. Durante la cirugía, el cuerpo entra en una especie de estado de "shock" en el que tiene que enfrentarse a un incremento repentino de las necesidades metabólicas, provocadas principalmente por la



respuesta inflamatoria, neuroendocrina e inmunológica que se genera ante la agresión quirúrgica. Esta situación provoca que el cuerpo salga de su "homeostasis" o equilibrio (lugar en el que se siente muy a gusto) y se disparan una serie de reacciones fisiológicas como son el aumento de la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y la liberación de hormonas del estrés. Detrás de la cortina, el anestesista es la persona encargada de controlar dichas respuestas fisiológicas y mantenerlas dentro de un rango de normalidad para forzar de nuevo al cuerpo a la homeostasis y que no se produzcan complicaciones durante la cirugía. Esta situación se mantiene durante las

tres, cuatro, cinco o más horas que puede llegar a durar un trasplante. ¿Te recuerdan a algo familiar estas reacciones fisiológicas? ¿Crees que se parecen a lo que podría experimentar un deportista durante las tres, cuatro o cinco horas que puede durar una maratón u otro evento de larga duración? Como ves, estas dos cosas tienen mucho en común ya que ambas suscitan las mismas reacciones en el cuerpo, por lo que seguro que a estas alturas ya te imaginas por dónde van a ir los tiros en este artículo...

### **Prepárese antes de un trasplante**

Es muy posible que si estás leyendo este artículo estés esperando un trasplante renal o conozcas a alguien que se encuentre en esta situación (un familiar, amigo, etc.). La preparación tradicional para un trasplante implica múltiples pruebas médicas seguidas de sendas visitas al especialista y una (en ocasiones) larga espera para entrar en quirófano. Durante esa espera, tradicionalmente los pacientes no tenían un rol activo y simplemente se limitaban a sentarse pacientemente junto al teléfono esperando la deseada llamada. Sin embargo, hace unos años ya, que esa sala de espera se está convirtiendo en un proceso de preparación activa gra-





Figura 1. Elementos clave de la prehabilitación: ejercicio, nutrición y apoyo psicológico. Fuente: Guía RICA Ubré M et al. Cir Esp 2024; 102(8):451-8

cias a que el periodo pre-cirugía es lo que nuestros compañeros anglosajones llaman un *“teaching moment”* o momento para el aprendizaje. Y es que los profesionales de la salud nos hemos dado cuenta de que este proceso de espera podría ser más provechoso si en lugar de mantener una actitud pasiva, se pasase a una más proactiva, en la que los pacientes se convierten en agentes de su propia salud.

La realidad actual es que el éxito de una cirugía reside en un 50% en aspectos que el paciente no puede controlar (dónde y quién le opera, la edad que tiene, los antecedentes patológicos, etc.) y el otro 50% depende de aspectos modificables sobre los cuales el paciente tiene un importante papel. Algunos de estos aspectos como el abstenerse del tabaquismo y el consumo de alcohol son requisitos ya establecidos por el organismo nacional de trasplantes, pero existen otros muchos, desconocidos en ocasiones, que juegan un papel tan importante o más que los anteriores. La optimización de estos factores en el contexto de una cirugía mayor se conoce con el nombre de prehabilitación y como su nombre indica, tiene un carácter fundamentalmente preventivo.

Volvamos por un instante a nuestra analogía de la maratón. Si tuvieras que correr una maratón en dos o tres meses, ¿qué cambios realizarías para

prepararte? ¿Qué aspectos trabajarías? Estoy segura que como mínimo te vendrán dos aspectos a la mente: el ejercicio y la nutrición. Pues bien, también para un trasplante debemos prepararnos comiendo adecuadamente y realizando ejercicio físico. Como fisioterapeuta, no es mi lugar decirte qué ni cómo tienes que comer, pero sí voy a contactarte muy brevemente por qué debes hacer ejercicio antes de trasplantarte.

Como bien mencionamos antes, la cirugía y una prueba deportiva de larga duración tienen reacciones fisiológicas muy similares. Cuando en-



Figura 2. Imagen del gimnasio de rehabilitación del hospital Clínic de Barcelona. Imagen propia

trenamos para una prueba de estas características, lo que estamos haciendo es habituar a nuestro cuerpo a pasar por esos momentos de “estrés” y enseñarle a adaptarse a esos cambios fisiológicos que nos sacan de nuestro equilibrio. A medida que repetimos los entrenamientos, el cuerpo se va adaptando y cada vez se muestra más resiliente (más resistente) a esas alteraciones o perturbaciones homeostáticas, de tal manera que cada vez nos cuesta menos realizar una determinada acción. Si somos consistentes, eventualmente conseguiremos que nuestro cuerpo pueda hacer esfuerzos que hace unos meses le hubieran resultado impensables.

Pues bien, el objetivo de la preparación física previa a un trasplante es exactamente el mismo: incrementar la capacidad de tu cuerpo de sobreponerse a un evento estresor que perturbará tu equilibrio interno. Así mismo, el ejercicio físico, comporta una serie de cambios a nivel fisiológico que incrementarán la capacidad de tu cuerpo de generar energía, energía que necesitará para satisfacer esas demandas metabólicas de las que hablábamos al principio y que siempre ocurren como respuesta a una cirugía (más sobre esto en el siguiente apartado). En definitivas cuentas, rea-

lizando ejercicio antes del trasplante conseguirás no solo que tu cuerpo sea capaz de tolerar mejor la operación, sino que además tendrá más capacidad de recuperarse de ella.

“¿Y qué tipo de ejercicio tengo que hacer?”, te podrás preguntar. Las guías de actividad física internacionales recomiendan un mínimo de 150 minutos de ejercicio cardiovascular (cualquier actividad física que nos acelere el pulso o nos haga respirar más fuerte) a la semana juntamente con dos sesiones de ejercicio para fortalecer los principales músculos. En ausencia de patologías graves, estas guías pueden resultar útiles, pero los pacientes con insuficiencia renal crónica pueden tener múltiples comorbilidades y otros factores que requieran de una atención especializada. Por tanto, mi recomendación es que lo mejor es que lo consultes con tu médico/a de referencia o directamente con un fisioterapeuta experto en este ámbito que te pueda aconsejar con respecto a la modalidad y dosis más adecuada de ejercicio físico para ti y tus circunstancias.

### **Rehabilitación para después del trasplante**

En nuestro ejemplo de la maratón, si alguna vez has tenido que enfrentarte a una prueba de es-



Figure 3: Rehabilitación post-trasplante. Fuente: Fundación Josep Carreras

tas características sabrás que los días siguientes te notas “como si te hubiera pasado un camión por encima”, especialmente si es el primero al que te enfrentas o si has llegado poco preparado a la cita. De la misma manera, es muy habitual que los pacientes trasplantados, ya sea por una mala situación basal o por haber tenido tiempo insuficiente para prepararse antes de la intervención, durante el postoperatorio más inmediato se sientan como si hubieran corrido “la maratón de sus vidas”. Después de una cirugía mayor, el cuerpo necesita tiempo y energía para recuperarse y volver a ese estado de homeostasis. Hemos de recordar, que el proceso quirúrgico implica una serie de alteraciones a nivel metabólico (inflamación, incremento en la demanda de energía), inmunológico (movilización del sistema inmunitario ante la agresión) y endocrino (liberación de hormonas del estrés). Cuanto mayor sea la reserva funcional de los pacientes (es decir, su capacidad de resiliencia), mayores serán las posibilidades de recuperarse con éxito de la intervención.

Sin embargo, existen factores que están fuera de nuestro control y que pueden hacer que incluso los más preparados necesiten pasar por un proceso de recuperación. La rehabilitación es el “conjunto de medidas físicas encaminadas a optimizar la función de los pacientes y recuperar la salud de las personas que por diversos motivos hayan visto afectada su capacidad de interactuar con su entorno”. Los procesos de rehabilitación, al igual que la prehabilitación, son multimodales y multidisciplinares y engloban a diversos profesionales de la salud. Desde el punto de vista del fisioterapeuta, el trabajo de rehabilitación de un trasplante renal empieza ya en la Unidad de Cuidados Intensivos. En esta fase, el objetivo es mantener la movilidad de la persona, prevenir posibles disfunciones asociadas a la inmovilidad, como son por ejemplo los

atrapamientos nerviosos por compresión, la pérdida de masa y fuerza muscular o la aparición de complicaciones respiratorias por acumulación de secreciones o hipoventilación pulmonar.

El trabajo continúa posteriormente en la sala de hospitalización donde el fisioterapeuta dirige ya un trabajo mucho más activo con el paciente, enseñándole ejercicios para recuperar su fuerza y su movilidad, así como continuar con los ejercicios respiratorios para restaurar una correcta mecánica ventilatoria y adecuado intercambio de gases, especialmente en aquellos pacientes con antecedentes respiratorios o que hayan podido tener una recuperación inicial más tórpida.

Finalmente, aunque el paciente reciba el alta hospitalaria, la fisioterapia debería acompañar al paciente en sus primeras semanas de recuperación, centrándose de nuevo en la realización de ejercicio físico adaptado a la situación del paciente para que éste pueda recuperar su fuerza y su capacidad cardiorrespiratoria previa y poder así volver a sus actividades cotidianas a la máxima brevedad posible.

Como broche final, si esto fuera un artículo de una revista deportiva, os podría proponer una tabla de ejercicios o un programa de entrenamiento genérico para alcanzar vuestro objetivo (e.g: la maratón). Sin embargo, hemos de ser conscientes que los candidatos a un trasplante renal no son deportistas (al menos no frecuentemente) y además pueden presentar diferentes comorbilidades o alteraciones de base que requieren una atención especializada e individualizada. Así que mi mensaje es este: si tú o una persona de tu entorno se encuentra en situación de estar esperando un trasplante renal o te han trasplantado recientemente, consulta con tu médico/a y acude a un fisioterapeuta. La clave del éxito está en tus manos. ¡Adelante!

# FEDERG

## FEDERG F2F JUNTA DE MIEMBROS, 10 AÑOS LUCHANDO POR NUESTRA FEDERACIÓN

**14 de septiembre hotel Ciutat Martorell.  
De 12.30 a 19.00 h**

Los miembros de FEDERG, Federación de Grupos de pacientes afectados por una enfermedad genética y rara renal se reunieron para celebrar sus 10 años de lucha por las enfermedades renales raras y genéticas y plantear nuevas rutas para ser una fuerza europea en las políticas de inclusión de estas patologías.

Después de la desafortunada muerte de su honorable presidenta Tess Harris, de PKD Charity Uk, fallecida el pasado 1 de marzo, Susana Carvajal Arjona, representante de pacientes de Hipomagnesemias familiares y Síndrome de Gitelman, Hipofam en España, coordinadora también desde hace 4 años del Grupo Europeo de Representantes de pacientes de la Red de Referencia Europea del Riñón por sus siglas en inglés ERKNet, tomó el cargo de presidencia de FEDERG.

13 representantes de pacientes europeos Italia, Países Bajos, Alemania, España, Irlanda e Inglaterra, de diferentes patologías y comunidades de pacientes renales genéticas y raras como síndrome de Alport, poliquistosis, cistinosis, síndrome hemolítico

urémico atípico, hipomagnesemias hereditarias, síndrome de Gitelman y federaciones nacionales como ALCER y AIRG se reunieron en Martorell, en reunión presencial y otros miembros conectados telemáticamente para discutir entre ellos y programar actividades para el 2025.

Los miembros de FEDERG se han hecho acompañar de 2 farmacéuticos expertos del equipo de Instituto Vall d'Hebrón, Carla Soto y José Ramón Jarrín Luengo y por una industria farmacéutica ENYO Pharma interesada en presentar brevemente un proyecto Alpestría 1, un medicamento para pacientes con síndrome de Alport.

Asimismo, el representante de síndrome hemolítico urémico, Francisco Montfort ha presentado como modelo de estudio español Evalshua Project, una herramienta que busca reflejar la calidad de los pacientes con SHUA con miras a elaborar un modelo similar de estudio para pacientes con SHUA a escala europea y ofreció una actualización de los medicamentos para pacientes con SHUA.



Por su parte, el representante y miembro de la EKP European Kidney patients Federation, miembro también del Consejo Directivo de FEDERG, Juan Carlos Julián presentó como modelo esta otra federación con éxito para animar sus integrantes a seguir sus pasos.

El objetivo de esta reunión fue programar nuevas acciones prácticas que ayuden a mejorar e impulsar el conocimiento de estas patologías, promover la investigación, y ser parte activa en la toma política de decisiones de inclusión de nuestras patologías.

Un lugar para reflexionar sobre ¿qué actividades futuras podrían aportar valor a los miembros de

FEDERG en su papel de representantes de las enfermedades renales raras? ¿Cómo podemos conseguir que se preste más atención a las enfermedades renales raras? ¿Cómo podemos presionar a los gobiernos y a las compañías farmacéuticas para que inviertan en las enfermedades renales raras, incluso en los grupos de enfermedades más pequeños? ¿En qué podemos trabajar juntos para defender mejor las enfermedades renales raras?

Susana explicó que si el mundo comprende mejor las enfermedades renales raras, la investigación y los tratamientos llegarán más fácilmente, dado que juntos somos más fuertes y ese es el valor de FEDERG.

## JORNADA DE LA AIRG FRANCE 2024



Lugar: en la Facultad de Ciencias Médicas, Aix marseille, La Timone

Cuándo: el sábado 12 de octubre y se centró en las mujeres con enfermedad renal.

Fue muy informativo para todos aprender de médicos como el Dr. Vigneau del CHU de Rennes, Emilie Cornec le Gall del CHU Brest y Sébastien Rubin del CHU Bordeaux sobre el embarazo, las especificidades de la PKD y las particularidades de la hipertensión en las mujeres.

Se invitó a ginecólogos como la Dra. Florence Bretelle y psicólogos como Aurélie Untas a presentar una mesa redonda y ofrecer una visión multidisciplinar del cuidado de las mujeres con enfermedad renal. También se habló de pacientes con

IgA y Shua. Creo que la elección de temas fue variada e interesante.

Como representante de FEDERG y portavoz de la AIRG España, tuve la oportunidad de presentar algunas diapositivas y hablar sobre nuestra federación al final del evento y de reunirme con los miembros de AIRG France. Fue muy interesante ponernos en contacto con la Agencia de Biomedicina con el profesor Michel Tsimaratos sobre los trasplantes en Francia y los donantes. Hizo mucho hincapié en la importancia de promover la donación de órganos y sensibilizar a la población. Fue aún más gratificante reafirmar nuestras relaciones con AIRG Francia, su presidenta, la Sra. Sandra Lawton, su secretaria, la Sra. Véronique Neveu, y el profesor Dr. Jérôme Harambat.

# ¿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.



Bienvenido a airg-e

Bienvenido a nuestra página

Search ...

## ¡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**

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

<p>ALPORT</p>	<p>CISTINOSIS</p>	<p>CISTINURIA</p>	<p>FABRY</p>	<p>HIPOMAGNESEMIA</p>
<p>ESCLEROSIS TUBEROSA</p>	<p>HN1Fb</p>	<p>NEFRONOPTISIS</p>	<p>SHUa</p>	<p>POLIQUISTOSIS DOMINANTE</p>
<p>POLIQUISTOSIS RECESIVA</p>	<p>SÍNDROME NEFRÓTICO</p>	<p>NEFROPATÍA INTERSTICIAL A. D.</p>	<p>OTRAS ENFERMEDADES</p>	<p>CUIDADO RENAL</p>



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

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