

# NEFRONOPTISIS

Un libro para los pacientes y sus familias

**AIRG**  
España



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



# NEFRONOPTISIS

Un libro para padres y pacientes

*Para los pacientes que no residen en España  
deberán realizarse las modificaciones necesarias  
por parte de sus médicos especialistas.*

Puede solicitar este libro a la siguiente dirección:

Asociación AIRG-E  
Tel. 690302872  
info@airg-e.org

O bien en la página web:  
[www.airg-e.org](http://www.airg-e.org)

Título original: *De la Néphronoptise aux néphrenoptises*  
©AIRG-France. Edición 2022

Traducción de la edición francesa: Susana Carvajal Arjona

Revisión y actualización de la edición en castellano: Leire Madariaga

Primera edición en castellano, marzo 2025  
©AIRG-E. Asociación para la información y la investigación de  
las enfermedades renales genéticas  
Impresión Offset Derra. Badalona (Barcelona)  
Depósito legal: B 1.807-2025  
ISBN: 978-84-09-21578-2

---

# PRESENTACIÓN

---

Este libro está diseñado para informar y ayudar mejor a los padres de niños con nefronoptosis juvenil o nefronoptosis infantil, así como a los pacientes con nefronoptosis de aparición tardía. Detalla los aspectos clínicos de esta enfermedad renal rara, que inevitablemente conduce a una insuficiencia renal terminal, a veces asociada con daño extrarrenal que afecta el ojo, el hígado, los huesos y el cerebelo. En este libro se detalla el tratamiento en cada forma, así como la diálisis y el trasplante de riñón.

Se destaca el trabajo realizado desde 1997 por el equipo de investigadores del Hospital Necker-Enfants Malades (París) que identificó el primer gen responsable. Su trabajo, así como el de numerosos equipos de investigación en todo el mundo, han llevado al descubrimiento de anomalías genéticas responsables de la aparición de diferentes formas de nefronoptosis y su identificación en más de la mitad de los pacientes.

Este libro dedica un amplio espacio a la investigación que ha llevado a la comprensión de la nefronoptosis acercándola a un campo más extenso, el de las ciliopatías.

Explica los considerables avances en las técnicas de análisis genético del ADN (secuenciación de nueva generación) que permiten identificar rápidamente anomalías genéticas. Se resalta el trabajo de investigación destinado a identificar otros genes, comprender los mecanismos de las lesiones renales y extrarrenales y, finalmente, encontrar soluciones terapéuticas. Cabe destacar, la identificación recientemente de una molécula prometedora. Siguiendo las recomendaciones de las Sociedades Genéticas internacionales, no hemos utilizado el término «mutación», que resulta confuso, ya que puede significar «cualquier cambio “en el ADN” y al mismo tiempo “un cambio responsable de una enfermedad”». Por consiguiente, el lector encontrará los términos «variaciones de secuencia/variante» o «variación patogénica/variante patogénica» utilizada según una u otra de estas dos situaciones.

Este libro tiene como objetivo proporcionar información clara, completa y justa:

- para facilitar los intercambios entre padres, el propio paciente si tiene edad suficiente para comprenderlo y sus interlocutores, nefrólogo, médico remitente, genetista;
- para comprender las implicaciones del tratamiento;
- para ayudar también al diálogo intrafamiliar donde el impacto de esta enfermedad genética es variable.

Al escribir este libro se intentó navegar esquivando dos obstáculos: el exceso de complejidad y la simplificación frustrante. A pesar del sesgo de una redacción despojada de demasiados términos especializados para lectores no familiarizados con la genética, a algunos les puede resultar difícil los capítulos relativos a las nociones de Genética y Ciliopatías.

Por ello, recomendamos saltarse algunas páginas para ir directamente a las partes que más preocupan y despierten su interés: no es necesario leer los capítulos en el orden en que se presentan.

Otros lectores pueden quejarse de la simplificación a veces excesiva de los procedimientos médicos o científicos complejos: cabe aclarar que este libro no es un tratado médico ni un artículo científico.

Recomendamos consultar al nefrólogo a cargo de la enfermedad para identificar las partes que merecen la atención en relación con la historia personal.

Unas cuantas palabras de los redactores: nefrólogos pediátricos, nefrólogos de adultos, genetistas, biólogos moleculares de diferentes orígenes, involucrados de manera sostenible en nefrología, tienen en común una larga experiencia en el cuidado de pacientes que padecen nefronoptosis. Su preocupación común fue proporcionar un material capaz de contribuir al tratamiento óptimo de la enfermedad en Francia y en todo el mundo de habla francesa o más allá.

AIRG-Francia (Asociación para la Información y la Investigación sobre Enfermedades Renales Genéticas), solicitó esta segunda edición y vela por su difusión, lleva más de 10 años haciendo campaña, 30 años transmitiendo conocimiento y promoviendo la solidaridad entre pacientes y sus seres queridos y apoyando a la investigación de enfermedades genéticas del riñón.

Buena lectura

---

## Los autores

---

Alexandre BENMERAH	Laboratorio de enfermedades renales hereditarias. Instituto Imagina. Universidad Cité de Paris. INSERM UMR 1163
Aurélié BERTHOLET-THOMAS	Nefrología – Reumatología – Dermatología pediátrica. Hospicios civiles de Lyon – CHU. Grupo Hospitalario del Este. Hospital Mujer-Madre-Infantil
Katy BILLOT	Instituto Imagine. AP-HP. Centro – Universidad de París. Hospital de niños enfermos de Necker
Dominique CHAUVEAU	Nefrología – Trasplante de órganos. Hospital Universitario de Toulouse. Hospital Rangueil
Sylvie CLOAREC	Nefrología pediátrica – Urgencias pediátricas. CHRU de Tours. Hospital Clocheville
Stéphane DECRAMER	Pediatría – Nefrología. Hospital Universitario de Toulouse. Hospital de Niños
Marc FILA	Pediatría – Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario de Montpellier. Hospital Arnaud de Villeneuve
Marie-France GAGNADOUX	Nefrología pediátrica. AP-HP. Centro – Universidad de París. Hospital Necker – Niños enfermos
Ramy GHABRIL	Pediatría – Nefrología pediátrica. Universidad de Balamand. Hospital San Jorge. Beirut. Líbano
Marie-Claire GUBLER	Instituto Imagine. AP-HP. Centro – Universidad de París. Hospital Necker – Niños enfermos

Laurence HEIDET	Nefrología pediátrica. AP-HP. Centro - Universidad de París. Hospital Necker - Niños enfermos
Pauline KRUG-TRICOT	Nefrología pediátrica. AP-HP. Centro - Universidad de París. Hospital Necker - Niños enfermos
Micheline LÉVY	AIRG - Francia
Elodie MERIEAU	Nefrología pediátrica. Consultas ambulatorias de trasplante renal. CHRU de Tours. Hospital Clocheville
Sophie SAUNIER	Laboratorio de enfermedades renales hereditarias. Instituto Imagina. Universidad Cité de París. INSERM UMR 1163
Aude SERVAIS	Nefrología - Diálisis de adultos. AP-HP. Centro - Universidad de París. Hospital Necker - Niños enfermos

También participó en la escritura

Charlotte GARNIER	Dietista. Hospicios civiles de Lyon - CHU. Grupo Hospitalario del Este. Hospital Mujer-Madre-Infantil
Morgane LAIGNEL	Dietista. CHRU de Tours. Hospital Clocheville
Corentin NAUD	Dietista. Hospicios civiles de Lyon - CHU. Grupo Hospitalario del Este. Hospital Mujer-Madre-Infantil
Aurélie PONCET	Profesora de Educación Nacional. Hospicios civiles de Lyon - CHU. Grupo Hospitalario del Este. Hospital Mujer-Madre-Infantil
Isabelle TURAUD	Trabajadora social. Hospicios civiles de Lyon - CHU. Grupo Hospitalario del Este. Hospital Mujer-Madre-Infantil

Coordinación: Micheline LÉVY

Revisión y actualización de la edición de AIRG-E:

Dra. Leire MADARIAGA Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. Vizcaya

---

# SUMARIO

---

ALGUNOS DATOS SOBRE LOS RIÑONES	9
ALGUNAS NOCIONES DE GENÉTICA	12
REVOLUCIÓN GENÉTICA TECNOLÓGICA Y REVOLUCIÓN MÉDICA	22
1951-2022. CARACTERIZACIÓN PROGRESIVA DE LAS NEFRONOPTISIS	29
¿QUÉ ES LA CILIOPATÍA?	36
NEFRONOPTISIS JUVENIL. ASPECTOS CLÍNICOS	46
CUIDADO Y TRATAMIENTO DE LA NEFRONOPTISIS EN UN PACIENTE JOVEN	52
NEFRONOPTISIS INFANTIL. ASPECTOS CLÍNICOS. CUIDADO Y TRATAMIENTO	68
DIÁLISIS Y TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES JÓVENES CON NEFRONOPTISIS	73
NEFRONOPTISIS EN ADOLESCENTES Y EN EL ADULTO JOVEN. CUIDADO Y TRATAMIENTO	105
¿QUÉ MUESTRA EL EXAMEN ANATOMO-PATOLÓGICO DE LOS RIÑONES EN LA NEFRONOPTISIS?	109
NEFRONOPTISIS Y EMBARAZO	114
DAÑO EXTRARRENAL Y NEFRONOPTISIS	117
CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LA NEFRONOPTISIS. Tabla de genes implicados	128
CONSEJO GENÉTICO EN LAS NEFRONOPTISIS	140
¿Y LA INVESTIGACIÓN EN NEFRONOPTISIS?	147
NEFRONOPTISIS EN PAÍSES EN DESARROLLO	159
TABLAS DE DIETÉTICA	162
Alimentos que contienen fósforo	163
Contenido de sal en los alimentos	164
Equivalencia en sal para comidas en días de fiestas	165
Equivalencia de potasio de las verduras	166
Equivalencia de potasio en las frutas	167

ANEXOS	168
Medidas administrativas relativas a la insuficiencia renal	168
Escolarización de niños con enfermedad renal crónica	169
Vacunas obligatorias y vacunas recomendadas	169
Hormona de crecimiento en niños con insuficiencia renal crónica	175
Recorrido del paciente adulto en insuficiencia renal terminal	176
Investigación en pacientes menores	178

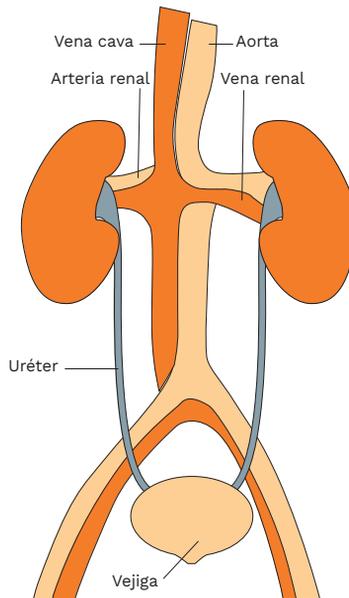
---

# ALGUNOS DATOS SOBRE LOS RIÑONES

---

## Riñones normales

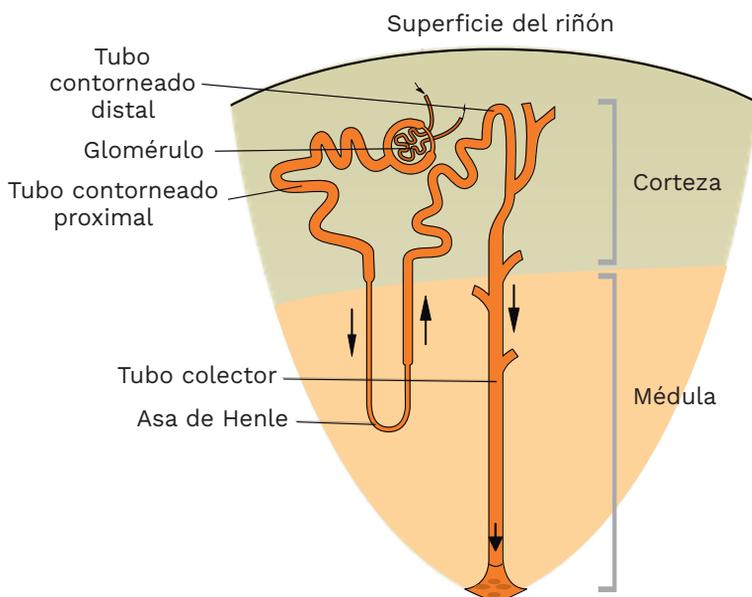
Los riñones, normalmente dos, están ubicados a los costados de la columna vertebral, a nivel de las regiones lumbares. La orina fluye hacia los uréteres, conductos que conectan cada riñón con la vejiga y se almacena en ella antes de ser expulsada por la uretra durante la micción. La función de los riñones es filtrar las sustancias que se encuentran en la sangre, reabsorber las que son útiles y eliminar el agua y los desechos en la orina.



Los riñones son irrigados por las ramas divisorias de las arterias renales (una para cada riñón) que surgen de la aorta. La sangre filtrada en los riñones pasa a través de las venas renales y desembocan en la vena cava para unirse a la circulación general.

## ¿CUÁL ES LA ESTRUCTURA DE LOS RIÑONES?

Cada riñón contiene un millón de pequeñas unidades funcionales, llamadas nefronas. Esas nefronas están rodeadas por un tejido envolvente, el tejido intersticial, surcado por vasos sanguíneos. Una nefrona normal comienza con un filtro, el glomérulo, a través del cual se forma la llamada orina primitiva. Ésta fluye hacia el tubo, un canal largo y delgado formado por cuatro segmentos sucesivos llamados respectivamente: tubo contorneado proximal, asa de Henle, tubo contorneado distal y tubo colector.



Sección del riñón, que va desde la superficie (parte superior) hasta la profundidad (parte inferior). Esta imagen sólo muestra una nefrona. El glomérulo se encuentra en la parte exterior del riñón o corteza. El tubo sigue un largo recorrido, primero en la corteza cerca del glomérulo, luego en la zona interna del riñón o médula, sigue su trayecto en forma de horquilla, antes de regresar a la corteza y terminar en el tubo colector. Cada glomérulo está formado por un grupo de finos vasos sanguíneos o capilares, llamado floculo, contenido en un espacio limitado dentro de una cápsula, la cápsula de Bowman. La sangre cargada de desechos (simbolizada por la flecha entrante) ingresa al glomérulo a través de una arteriola, llamada arteriola aferente, pasa por las ramas divisorias de esta arteriola convirtiéndose en capilares sanguíneos. Estos se juntan para formar una nueva arteriola, la arteriola eferente, por donde sale la sangre liberada de sus desechos (simbolizada por la flecha saliente).

## ¿CÓMO FUNCIONAN LAS NEFRONAS NORMALES?

### Primera etapa

Los glomerúlos filtran continuamente la sangre para producir orina primaria.

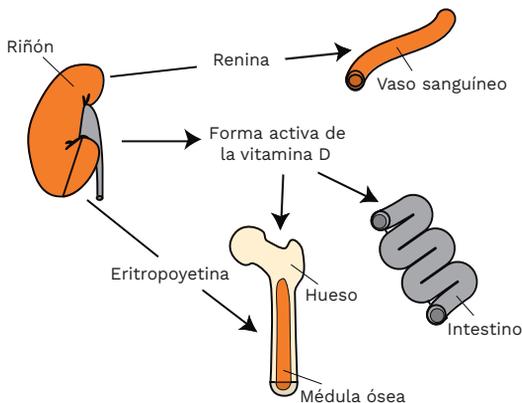
### Segunda etapa

Más tarde, la orina primaria pasa por los tubos donde su composición se modifica gradualmente para dar como resultado la formación de orina definitiva. El 99% del volumen de la orina primitiva se reabsorbe durante su recorrido por esos tubos, cada segmento de los cuáles garantiza una función precisa.

## ¿Cuáles son las funciones de los riñones?

Los riñones realizan tres funciones importantes en el cuerpo:

1. Una función esencial es la eliminación de diversos desechos, de los que el organismo debe deshacerse: la urea, la creatinina, el ácido úrico principalmente.
2. Los riñones mantienen el equilibrio de la composición del cuerpo controlando la entrada y salida de agua y elementos aportados en cantidades variables por los alimentos, y en particular sodio (sal alimentaria), calcio, fósforo, potasio, bicarbonatos.
3. Como se muestra en el diagrama siguiente, el riñón también es un órgano que produce tres hormonas:
  - La eritropoyetina (EPO) esencial para estimular la formación de glóbulos rojos en la médula ósea.
  - La renina que desempeña un papel esencial en el control de la presión arterial.
  - La forma activa de la vitamina D (vitamina antirraquítica) que permite la absorción de calcio a través del intestino y fortalece los huesos.



---

# ALGUNAS NOCIONES DE GENÉTICA

---

La primera célula de un embrión humano contiene toda la información genética necesaria para que el organismo pueda fabricar los elementos que requerirá a lo largo de toda su vida. Esta célula se multiplicará en 70.000 billones de células, genéticamente idénticas que constituirán al ser humano.

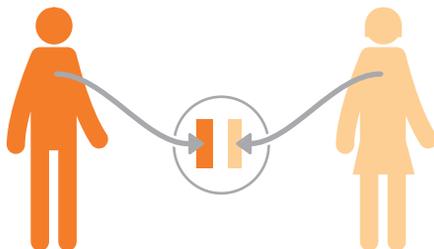
El material que transporta la información se presenta en forma de cromosomas, filamentos fácilmente observables al microscopio, al interior del núcleo de cada célula.

## LOS CROMOSOMAS, EL ADN Y LOS GENES

### Los cromosomas

#### LOS DIFERENTES CROMOSOMAS

Las células de un organismo humano<sup>1</sup> salvo las células reproductoras, contienen en su núcleo el mismo material genético, es decir 46 cromosomas divididos en 23 pares.



Cada par de cromosomas estará formado por un cromosoma de la madre y un cromosoma del padre. Hay 22 pares de cromosomas, llamados autosomas, comunes tanto a hombres como a mujeres que se clasifican del 1 al 22 según su tamaño decreciente.

El par 23 está formado por dos cromosomas llamados cromosomas sexuales. En las mujeres, el par 23 está formado por dos cromosomas llamados «X», uno

---

<sup>1</sup> Excepto los glóbulos rojos y las plaquetas que no tienen núcleo.

proveniente del padre y el otro de la madre. En los hombres, el par 23 está formado por dos cromosomas distintos, «X» e «Y», el cromosoma «X» proveniente de la madre y el cromosoma «Y» proveniente del padre. El par de cromosomas sexuales determina el sexo genético del feto: «XX» para una niña, «XY» para un niño.

## FERTILIZACIÓN

Los núcleos de las células reproductoras llamadas gametos (óvulos en las mujeres, espermatozoides en hombres) tienen sólo una copia de cada par de cromosomas.

El óvulo fecundado, resultado de la unión del óvulo y el espermatozoide, reúne el material genético de ambos padres, es decir, dos veces 23 cromosomas.

# ADN o ácido desoxirribonucleico

## ADN, PORTADOR DE INFORMACIÓN GENÉTICA

La molécula de ADN es el constituyente esencial de los cromosomas. Esta molécula es portadora de la información genética necesaria para el funcionamiento de cada célula del cuerpo a lo largo de la vida y es el trasmisor de la herencia.

## SU ESTRUCTURA

El ADN es una molécula muy larga que tiene una estructura idéntica en todos los seres vivos. Está formado por dos largas cadenas complementarias (también conocidas como hebras) enrolladas entre sí formando una doble hélice<sup>2</sup>. Esta estructura permite la duplicación en dos moléculas hijas, idénticas entre sí e idénticas a la molécula madre durante la división celular.

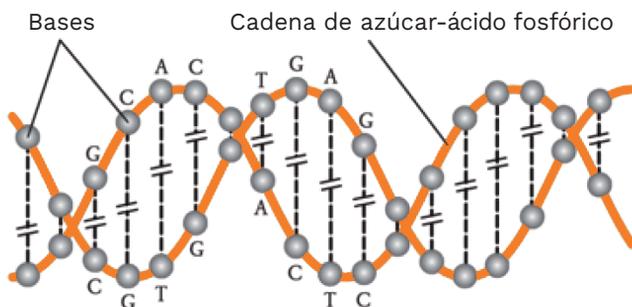
## ¡NUCLEÓTIDOS, ELEMENTOS FUNDAMENTALES!

Las dos cadenas de ADN están formadas por el conjunto de unidades llamadas nucleótidos. Cada nucleótido resulta de la unión de tres elementos:

- un azúcar (la desoxirribosa);
- un ácido fosfórico;
- una de las cuatro bases nitrogenadas existentes, es decir, adenina, citosina, timina, guanina.

<sup>2</sup> James Watson, Francis Crick y Maurice Wilkins recibieron el Premio Nobel en 1962 por el descubrimiento de la estructura de doble hélice del ADN en 1953, una estructura en la que las bases se enfrentan entre sí y forman dos cadenas anti paralelas. Pero también le debemos este descubrimiento a la cristalografía de Rosalind Franklin, cuya contribución esencial fue reconocida sólo tardíamente.

El ADN está formado por aproximadamente 6 mil millones de pares de bases. La complementariedad química (a través de enlaces de hidrógeno molecular) significa que la adenina siempre es complementaria de la timina, que la citosina siempre es complementaria de la guanina y viceversa.



La molécula de ADN está dispuesta en dos largas cadenas enrolladas en forma de hélice. Las barras de la hélice están formadas por dos bases nitrogenadas (indicadas por sus siglas A, T, C y G) que se contraponen frente a frente: adenina con timina y citosina con guanina.

### ¿QUÉ APORTÓ EL DESCUBRIMIENTO DE LA ESTRUCTURA DEL ADN?

Cada una de las dos cadenas de ADN está formada por la sucesión ordenada de «secuencias de nucleótidos complementarias». Este encadenamiento de nucleótidos «codifica» la información genética. Conocer la secuencia de los nucleótidos de una de las cadenas, es decir, el orden en que se suceden los nucleótidos permite deducir la secuencia de nucleótidos de la otra cadena.

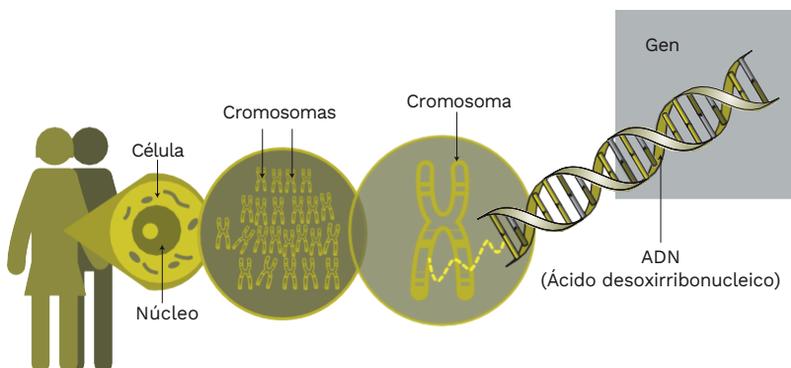
El conocimiento de la estructura del ADN permitió así comprender el proceso de duplicación del material genético y el mecanismo fundamental de la herencia mediante el cual la información genética pasa de la célula madre a las células hijas.

# ¿Y los genes?

## EL GENOMA

El *gen*, «trozo de ADN», es la unidad elemental del patrimonio genético de todos los seres vivos. El conjunto de los genes que posee un individuo está alojado en sus cromosomas y juntos constituyen el «*genoma*». Este último determina tanto las características comunes a todos los miembros de una especie como las características específicas de cada individuo.

Se estima que existen más de 20.000 genes diferentes en los seres humanos distribuidos en los diferentes pares de cromosomas. Cada uno de ellos ocupa una posición precisa en un determinado cromosoma lo que se conoce como *locus*. Cada gen lleva instrucciones que le permiten dirigir la producción de una o más proteínas asegurando funciones muy específicas en el cuerpo.



Cada célula contiene un núcleo. Cada núcleo contiene 46 cromosomas. Cada cromosoma está constituido por una doble hélice de ADN. La doble hélice contiene la información genética.

### ¿CUÁL ES LA ESTRUCTURA DE LOS GENES?

Los genes contienen:

- secuencias codificantes, o exones, que se traducirán en aminoácidos, constituyentes proteicos;
- secuencias no codificantes o intrones.

El conjunto de exones, llamado exoma, ocupa aproximadamente el 2% de todo el ADN que constituye los cromosomas. Por tanto, la mayor parte del genoma está

formada por ADN no codificante que parece desempeñar un papel esencial en la regulación de la expresión génica y, por tanto, de su actividad o su silencio, y que varía en el interior de cada órgano.

## **LOS ALELOS**

Los genes existen en diferentes versiones, o alelos, responsables de la gran diversidad genética entre individuos.

En los 22 autosomas, cada gen existe en dos ejemplares, situados en el mismo locus en dos cromosomas homólogos: uno heredado del ADN del padre y el otro del ADN de la madre. Los dos cromosomas homólogos de un par pueden ya sea, portar el mismo alelo, por lo tanto, la misma información, o portar alelos diferentes, por lo tanto, información diferente.

Sólo los cromosomas sexuales siguen un patrón distinto. En las mujeres, los dos cromosomas X tienen dos versiones de cada gen. En los hombres, el par está formado por dos cromosomas, X e Y muy diferentes en su forma, tamaño y contenido.

## **¿CÓMO SE TRANSMITEN LOS GENES?**

Los cromosomas, y por tanto los genes, se transmiten por las células reproductoras (óvulos y espermatozoides) de una generación a otra.

Del óvulo fecundado, que es la célula inicial, cada vez que se divide, se reproduce en su totalidad la información necesaria para la formación de la proteína; cada una de las dos células hijas contiene la información que había en la célula de inicio. Por esta razón, todas las células del cuerpo tienen el mismo material genético.

# **LA TRASMISIÓN DE INSTRUCCIONES DEL ADN EN LA CÉLULA**

## **Las proteínas**

### **¿CUÁL ES SU PAPEL?**

Cada proteína se fabrica en una célula determinada, en un momento preciso de la evolución de un individuo, en una cantidad determinada. Cada una cumple una función específica en una célula o en el organismo. Existen, por ejemplo:

- proteínas estructurales, como el colágeno que constituye las fibras;
- proteínas transportadoras, como la hemoglobina, que asegura el transporte del oxígeno;
- proteínas implicadas en la defensa inmunitaria, como las inmunoglobulinas;
- hormonas como la insulina;

- enzimas, cada una de las cuales cataliza una reacción específica;
- glicoproteínas en la superficie de las células, que permiten al cuerpo distinguir sus propias células de células extrañas;
- proteínas de canal insertadas en la membrana de una célula, asegurando el transporte de sustancias químicas entre el interior y el exterior de la célula.

### ¿CUÁL ES SU CONSTITUCIÓN?

Las proteínas son moléculas grandes formadas por una larga cadena de aminoácidos unidos en un orden preciso que les permite llevar a cabo sus funciones en el cuerpo.

Sólo existen veinte aminoácidos diferentes, que permiten la construcción de miles de proteínas que se diferencian entre sí por el orden en que esos aminoácidos se ensamblan.

#### ANOMALÍAS EN LAS PROTEÍNAS

La información contenida en los genes se utiliza para fabricar miles de proteínas que permitirán el correcto funcionamiento de los órganos, y gestionarán todas las funciones vitales del organismo.

Una anomalía de fabricación puede dar lugar a modificaciones menores o modificaciones importantes que causen un mal funcionamiento responsable de la aparición de una enfermedad genética.

## Del ADN a las proteínas

Es un proceso complejo que se desarrolla en varias etapas y está regulado a varios niveles.

#### DIFICULTADES EN LA TRADUCCIÓN DEL ADN

Las largas moléculas de ADN están compactadas en el núcleo celular. Las células deben comprender las indicaciones dadas por la secuencia de bases de genes contenidos en su núcleo para fabricar las proteínas esenciales para su funcionamiento.

Esto sólo es posible si la información genética contenida en el ADN del núcleo se transfiere al citoplasma, donde se encuentra la maquinaria celular responsable de la síntesis de proteínas. En este mecanismo interviene una molécula intermedia, el ARN mensajero.

## DESCIFRANDO EL ADN

### EL CÓDIGO GENÉTICO

Existe un «plan de fabricación» contenido en el ADN que determina el orden de encadenamiento de aminoácidos y, por tanto, la función de la proteína.

Este plan, llamado código genético, es el conjunto de reglas de correspondencia que permiten traducir el mensaje genético formado por tripletes de nucleótidos en una cadena de aminoácidos<sup>3</sup>.

## Las particularidades del código genético

El orden de sucesión de las bases de los genes constituye el código genético. Los nucleótidos pueden compararse con un «alfabeto» compuesto por cuatro letras correspondientes en la inicial de cada base: A para adenina, C para citosina, T para timina y G de guanina.

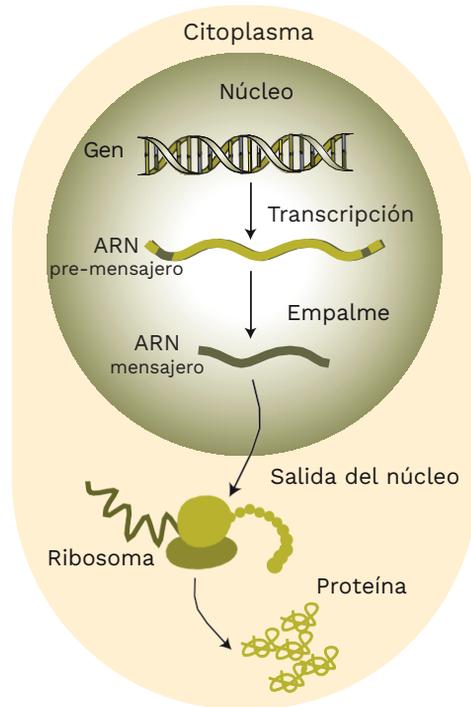
Con tres bases (que forman un codón) y cuatro posibilidades para cada una de las bases, es posible obtener 64 ( $4^3$ ) combinaciones, más que suficiente para hacer 20 aminoácidos. Por tanto, el código genético es:

- *inequívoco*, lo que significa que cada secuencia de tres nucleótidos corresponde a un aminoácido único;
- *redundante*, ya que un aminoácido puede codificarse mediante diferentes codones.

Finalmente, el código genético es universal, es decir es el mismo (salvo algunas excepciones) para todos los seres vivos.

<sup>3</sup> En 1961, Marshall Nirenberg y Heinrich Matthaei demostraron la correspondencia entre, por un lado, un triplete de nucleótidos, llamado codón, y por otro lado un aminoácido. Nirenberg ganó el Premio Nobel de Fisiología en 1968.

# LAS ETAPAS DE SÍNTESIS DE LAS PROTEÍNAS



Del ADN a la proteína.

## ETAPA 1. LA TRANSCRIPCIÓN: TIENE LUGAR EN EL NÚCLEO DE LA CÉLULA

La información contenida en la secuencia de nucleótidos de un gen se transcribe en una copia del ARN pre mensajero.

Es una molécula formada por una sola hebra, que, al igual que el ADN, comprende una sucesión de exones, secuencias codificantes, separados por intrones, secuencias no codificantes. Pero algunas diferencias lo distinguen del ADN: se reemplaza la base timina (T) por la base uracilo (U) y el azúcar es ribosa; de ahí el nombre de ácido ribonucleico (ARN).

## ETAPA 2. LA MADURACIÓN: TIENE LUGAR EN EL NÚCLEO DE LA CÉLULA

El ARN pre mensajero sufre sucesivas modificaciones:

- se eliminan los intrones que separan los exones;
- los exones luego se unen entre sí mediante un mecanismo llamado empalme.

Estas modificaciones dan como resultado la formación del mensajero final, el ARN mensajero, dentro del cual se restablece la continuidad de la secuencia codificante. Compuesto únicamente de exones, está listo para ser exportado desde el núcleo.

### UN GEN, VARIOS ARN MENSAJEROS

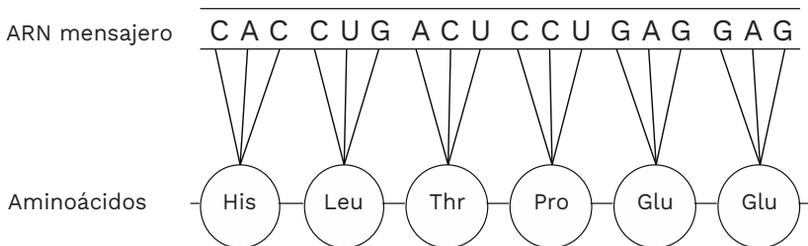
Del mismo ARN pre mensajero se pueden producir diferentes ARN mensajeros según los exones conservados o eliminados en la versión final. El empalme de diferentes estructuras, a partir de un mismo gen conduce a cadenas de proteínas relacionadas. A partir de 20.000 genes se fabrican millones de proteínas esenciales para el organismo.

## ETAPA 3. LA TRADUCCIÓN: ESTA TIENE LUGAR EN EL CITOPLASMA

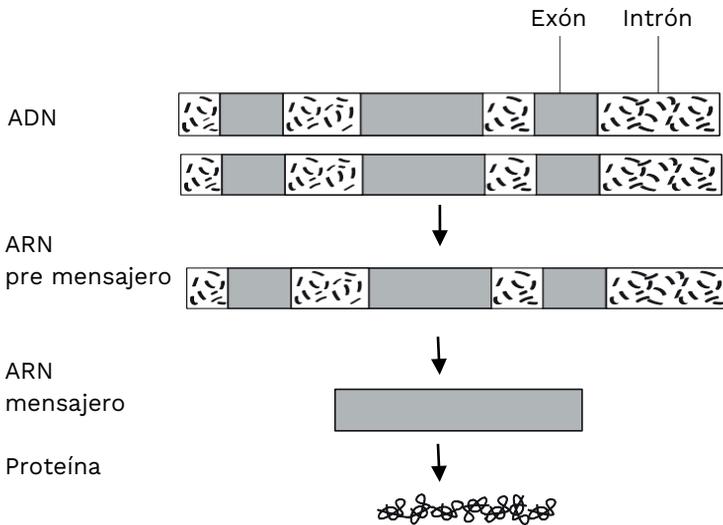
Una vez en el citoplasma, el ARN mensajero se une a los ribosomas, máquinas moleculares complejas y dinámicas, que desempeñan el papel de traductores.

Los datos transportados por el ARN mensajero se leen, codón por codón, y se traducen en uno de los veintidós aminoácidos que forman las proteínas.

Cuando se encuentra un codón de terminación en el ARN mensajero, finaliza la traducción, lo que provoca la liberación de la proteína recién sintetizada en el citoplasma de la célula.



En el ARN mensajero, la base timina es reemplazada por la base uracilo (U). Vemos aquí la correspondencia entre cada codón (serie de tres nucleótidos) y un aminoácido. Las abreviaturas His, Leu, Thr, Pro, Glu corresponden a los aminoácidos histidina, leucina, treonina, prolina y ácido glutámico.



En este ejemplo de empalme, el gen incluye tres exones (en gris). Una de las dos cadenas de ADN se transcribe en ARN pre mensajero. Luego se eliminan los intrones (punteados). Para producir la proteína se utiliza ARN mensajero, formado por sólo tres exones unidos entre sí.

## ¿CÓMO SE VUELVE FUNCIONAL LA PROTEÍNA?

A medida que los aminoácidos se ensamblan, la cadena se pliega sobre sí misma. La proteína adquiere en el espacio una estructura tridimensional compleja específica que le permite llevar a cabo sus funciones en el organismo y sus relaciones con otras proteínas.

## Variabilidad del genoma

El genoma humano es polimórfico, lo que significa que los individuos portan muchas variaciones en la secuencia del ADN.

Estas variaciones constituyen la base molecular de la individualidad genética de cada ser humano. En el mundo no existen dos individuos con el mismo genoma, a excepción de los gemelos monocigóticos (gemelos idénticos).

---

# REVOLUCIÓN GENÉTICA TECNOLÓGICA Y REVOLUCIÓN MÉDICA

---

## REVOLUCIÓN TECNOLÓGICA

### ¿QUÉ SIGNIFICA «SECUENCIAR» EL ADN?

Significa leer y descifrar un fragmento, o incluso la totalidad del ADN de un individuo, para determinar la secuencia de las cuatro bases, a saber, adenina, timina, guanina, citosina, componentes de nucleótidos.

La secuenciación de un único genoma humano<sup>4</sup>, este gran proyecto internacional que comenzó en 1990 y terminó en 2003, reveló que estaba formado por 6 mil millones de pares de bases que representan más de 20.000 genes. Se abrió una nueva era para la investigación biomédica.

En la práctica clínica, durante años, se realizaron análisis genéticos moleculares secuenciando un gen tras otro<sup>5</sup> hasta la detección, o no, de una anomalía.

Desde 2009, máquinas cada vez más eficientes han permitido «*secuenciar a alto rendimiento*», también llamado Secuenciación de Nueva Generación (*Next Generation Sequencing* o NGS). Toda la región codificante (exones) de los 20.000 genes puede conocerse al cabo de pocos días.

### LAS DIFERENTES TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN ACTUALES

Estas pruebas genéticas se benefician ahora de avances excepcionales en secuenciación automatizada de ADN.

### LA APARICIÓN DE LA SECUENCIACIÓN DE ALTO RENDIMIENTO

El proceso de diagnóstico genético ha cambiado significativamente por el acceso a la secuenciación de un gran número de genes, a un coste menor y la posibilidad de secuenciar varios pacientes al mismo tiempo.

---

4 La secuenciación tomó más de 10 años, requirió la colaboración internacional de cientos de miles de investigadores y costó aproximadamente 2.400 millones de dólares.

5 Fue un estudio costoso que a veces llevó varios meses.

Dependiendo de la situación, es posible realizar diferentes análisis, cada vez más complejos. La prueba genética, realizada a partir de un análisis de sangre, permite extraer el ADN y descifrar:

- ya sea los exones de un solo gen o un panel de genes (conjunto de varios genes) cuyas alteraciones se sabe que son responsables de la patología sospechada según los síntomas del paciente (*Targeted Sequencing* -TS o Secuenciación Dirigida); estos paneles evolucionan al ritmo de nuevos descubrimientos de genes y se actualizan periódicamente;
- ya sea todos los exones de genes de todo el genoma (*Whole Exome Sequencing* -WES o Secuenciación Completa del Exoma);
- ya sea el genoma completo (*Whole Genome Sequencing* -WGS o Secuenciación Completa del Genoma), es decir los exones, regiones codificantes y el conjunto de regiones no codificantes inter génicas.

## REVOLUCIÓN MÉDICA

Los pacientes con enfermedades genéticas se han beneficiado de la revolución médica causada por la revolución tecnológica.

### LA NUEVA NOMENCLATURA

En los años 2013-2015, las sociedades internacionales de Genética decidieron no recurrir más a la palabra mutación dado que resulta confusa, ya que se utiliza tanto para significar «cualquier cambio» en la secuencia del ADN, como para significar un «cambio responsable de una enfermedad».

Además, a menudo se atribuye erróneamente a la palabra mutación una connotación peyorativa.

### ¿QUÉ HAN TRAÍDO LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS?

Desde la aparición de nuevas tecnologías, el número de genes descubiertos como su asociación con una patología humana ha aumentado exponencialmente.

También permitieron resaltar el alcance insospechado de la variabilidad del genoma humano, lo que significa que diferentes individuos portan numerosas variaciones en la secuencia de ADN respecto a un genoma de referencia. Estas variaciones constituyen la base molecular de la individualidad genética de cada ser humano.

La secuenciación de alto rendimiento reveló que todos los individuos portan un gran número de variaciones en la secuencia del ADN, algunas de las cuales son raras, otras tienen un efecto deletéreo sobre la proteína codificada, algunas son neutras e incluso algunas son protectoras.

En una enfermedad dada, la dificultad ya no es identificar estas variaciones, sino saberlas interpretar correctamente, para demostrar su posible papel en una patología.

## RECOMENDACIONES ACTUALES

Las recomendaciones se escribieron para expresar todas las variaciones de secuencia que puedan existir respecto a la secuencia de referencia del gen normal. Cada una se expresa según su impacto sobre la función de la proteína.

### ¿EN QUÉ CIRCUNSTANCIAS SE REALIZAN LAS PRUEBAS GENÉTICAS?

Ante la presencia de una enfermedad que se cree de origen genético, se busca la presencia de las variaciones del ADN que permitan:

- diagnosticar o no una enfermedad en un individuo sintomático;
- predecir o no la aparición de una enfermedad en una persona asintomática cuyo origen parte de una familia definida como de riesgo;
- determinar si el feto padece o no una enfermedad cuando uno de los padres o uno de los hermanos padecen una enfermedad genética particularmente grave.

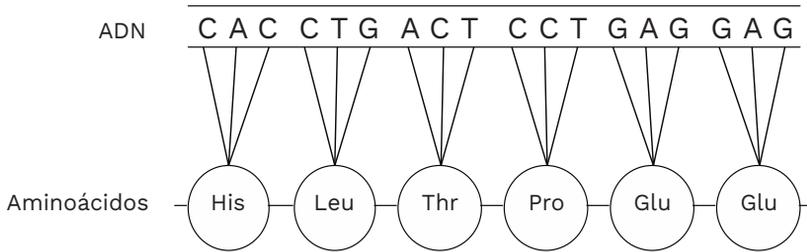
### ¿QUÉ ESTAMOS HACIENDO AHORA?

El diagnóstico genético molecular se realiza por etapas. En primer lugar, se basa en el análisis simultáneo y paralelo de todos los genes implicados en la patología hereditaria determinada. Si este análisis es negativo, es posible buscar la anomalía genética causal mediante el análisis global de todas las partes codificantes del genoma (los exones). Finalmente, si el análisis es negativo se podría estudiar el genoma completo.

## VARIABILIDAD DEL ADN

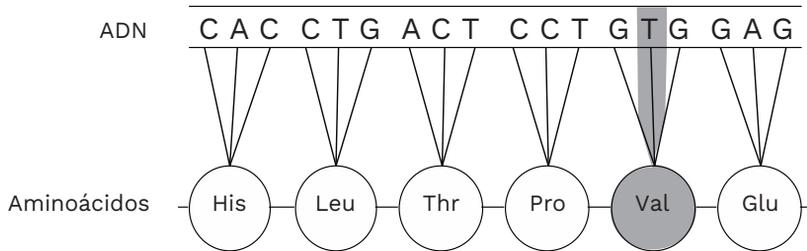
Un cambio en la secuencia de nucleótidos del ADN produce cambios en la construcción de la proteína. Estos cambios pueden tomar la forma de una variación que afecta a una sola base. Las variaciones también pueden implicar varias bases de nucleótidos o ser variaciones estructurales en las que, por ejemplo, una o más bases de ADN están eliminadas (faltan) o por el contrario están añadidas.

## Algunos ejemplos

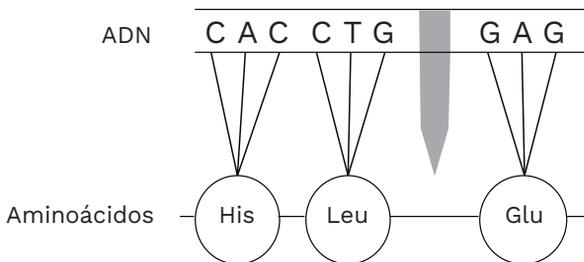


Secuencia de nucleótidos normal. Vemos la correspondencia entre tres bases consecutivas (citosina, adenina, timina, guanina representada por sus siglas) constituyendo cada nucleótido y un aminoácido. Los aminoácidos son: histidina, leucina, treonina, prolina, ácido glutámico, ácido glutámico.

Un ejemplo de variación: la sustitución de una sola base.



El cambio de una sola base (timina en lugar de adenina) da como resultado la sustitución de un nucleótido por otro y la producción de una proteína que comprende un aminoácido diferente: La valina en lugar de ácido glutámico. Un ejemplo de variación: la delección de varios nucleótidos.



La eliminación de tres nucleótidos causa la producción de una proteína que carece de tres aminoácidos.

## Análisis genético

### ¿CUÁL ES EL PRINCIPAL DESAFÍO ACTUAL?

Aunque facilita y agiliza la realización de pruebas genéticas, la secuenciación de alto rendimiento no resuelve la cuestión de la interpretación de estos resultados. Para el mismo gen, puede haber una gran cantidad de variaciones en diversas ubicaciones.

Ya no es su detección lo que realmente plantea un problema, sino su interpretación, es decir, debe demostrarse el vínculo directo con la patología en cuestión.

### EL IMPACTO FUNCIONAL DE LAS VARIACIONES

Según las Recomendaciones Internacionales, las variantes se describen y clasifican:

- clase 1. Benigna
- clase 2. Probablemente benigna
- clase 3. De significado incierto
- clase 4. Probablemente patogénica
- clase 5. Patogénica

Una variante se clasifica como patogénica si es una variante nueva (nunca encontrada en la población general) o una variante rara<sup>6</sup> lo que conduce, dependiendo

<sup>6</sup> La frecuencia se determina según una base de datos internacional de variación genética.

de sus características, a una pérdida de función o pérdida de expresión de la proteína. Ya sea que la proteína no se produzca, o bien que se produzca en cantidades mayores o menores, o se produzca de forma alterada, teniendo una actividad nula o reducida, o se produzca mal plegada, perdiendo sitios importantes para su actividad enzimática o sus conexiones con otras proteínas.

Una variante nueva o rara se clasifica como probablemente patogénica cuando no hay estudios funcionales experimentales disponibles. No sabemos si esta variante modifica la función de la proteína que codifica, pero sabemos sin embargo que los efectos deletéreos se indican por predicción mediante cálculos informáticos o mediante modelos informáticos y que la variante se localiza en una parte del gen relacionado con la enfermedad. Para determinadas variantes denominadas de significado incierto, no se puede establecer el vínculo causal con la patología. Actualmente se están desarrollando técnicas para especificar sus posibles consecuencias.

Finalmente, determinadas variantes frecuentes producen ligeras modificaciones cuantitativas o cualitativas de la proteína sin alterar su función. Otras no causan alteración alguna en la función de la proteína por lo que ésta sigue siendo tan eficaz como siempre.

## **INFORME E INTERPRETACIÓN**

La comunicación de los resultados del análisis genético se ha estandarizado entre los diferentes laboratorios para facilitar su lectura. Además de los datos del paciente, indicaciones del análisis y de las técnicas utilizadas, debe contener la descripción de las variaciones genéticas identificadas, así como su clara interpretación y la conclusión resultante.

Es fundamental que los resultados sean interpretados por un laboratorio experto. La lista de variaciones genéticas de cada paciente se analiza durante las reuniones de consulta multidisciplinar asegurando así reunir competencias en bioinformática, en genética molecular y genética clínica. El objetivo es identificar sistemáticamente aquellas que son médicamente relevantes, basadas en el conocimiento, y que será devueltas al médico que lo prescribe.

Las variaciones retenidas por el genetista responsable del análisis aparecen con su clasificación en el apartado «Resultados del informe». El informe recoge aquellas que se clasifican como «patogénicas» (clase 5) o «probablemente patogénicas» (clase 4), la evolución del conocimiento, la aportación de datos sobre la función de la proteína y el conocimiento de su frecuencia<sup>7</sup> en los diferentes grupos poblacionales.

Un problema que plantean estos enfoques es el de los llamados descubrimientos secundarios o no solicitados, que no tienen nada que ver con el diagnóstico inicial y que plantean dudas de orden ético.

---

7 Todos los estudios realizados en los últimos años muestran variaciones en la frecuencia entre países y dentro de un mismo país.

### RECOMENDACIONES ACTUALES DE LOS GENETISTAS

Aunque la palabra mutación todavía está presente en muchos textos, es aconsejable utilizar los términos «variación de secuencia» o «variante<sup>8</sup>» cuando se hace referencia a un cambio en la secuencia del ADN.

Es aconsejable utilizar los términos «variación patogénica» o «variante patogénica» cuando se hace referencia a un cambio responsable de una enfermedad. Por lo tanto, estos son los términos que se utilizan en este libro.

---

<sup>8</sup> Cabe señalar que la palabra “variante” es una palabra muy común de origen inglés.

---

# 1951-2022.

## CARACTERIZACIÓN PROGRESIVA DE LAS NEFRONOPTISIS

---

### ¡UN POCO DE HISTORIA!

**E**n 1945, Smith y Graham reportaron el caso de una niña de 8 años con anemia severa e insuficiencia renal terminal y en quien notaron la presencia de quistes en la médula del riñón.

Más tarde, en 1951, Fanconi y sus compañeros describieron, en varios hermanos y hermanas menores de 10 años y pertenecientes a dos familias, una enfermedad renal caracterizada por falta de concentración urinaria, anemia, riñones pequeños, y cuya evolución avanzaba rápida e inevitablemente hacia la insuficiencia renal. La llamaron «nefronoptisis<sup>9</sup> familiar juvenil».

Fue así como aparecieron dos entidades, una denominada «Enfermedad quística medular» y otra «Nefronoptisis», y agrupadas durante años como «Nefropatía túbulo-intersticial crónica<sup>10</sup>».

### SUS CARACTERÍSTICAS COMUNES

Las dos entidades se caracterizan por:

- Una apariencia histológica que asocia:
  - lesiones de las membranas basales tubulares;
  - la formación de quistes en la médula o en la unión córtico-medular.
- Una progresión inevitable hacia la insuficiencia renal terminal.

### SUS DIFERENCIAS

Sin embargo, se observaron varias diferencias:

- Diferencias en la edad de aparición de la enfermedad renal terminal:
  - con mayor frecuencia en adultos en la enfermedad quística medular;
  - con mayor frecuencia en niños o adolescentes en la nefronoptisis.

---

9 La palabra nefronoptisis proviene de la combinación de los términos *nephron* (del griego, riñón) y *phthisis* (del griego, decaimiento). El término tisis se usaba comúnmente para describir la tuberculosis que resulta en la destrucción progresiva de los pulmones.

10 El primer folleto de AIRG-France publicado sobre NEPHRONOPTISE, publicado en junio de 2005, describía las dos enfermedades renales.

- Diferencias en la transmisión de enfermedades en las familias:
  - transmisión autosómica dominante en la Enfermedad quística medular;
  - transmisión autosómica recesiva en la nefronoptisis.

### **NUEVOS CONCEPTOS QUE DIFERENCIARÁN AMBAS ENTIDADES**

En los años 2000, la identificación de diferentes genes implicados, algunos en la aparición de la nefronoptisis y otros en la de la enfermedad quística medular, así como el reconocimiento del papel importante de una estructura celular, el cilio primario, las diferenciará claramente.

La nefronoptisis ahora se clasifica como una *ciliopatía*<sup>11</sup>, un grupo de enfermedades causadas por variaciones patogénicas en genes que codifican proteínas ubicadas en el cilio primario e involucradas en su formación y/o en su función. La disfunción de los cilios puede provocar daños en múltiples órganos.

## **LO QUE SABEMOS ACTUALMENTE**

### **UN DIAGNÓSTICO BASADO EN EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO**

El diagnóstico, a menudo difícil de confirmar basándose en datos clínicos, se confirma mediante un análisis genético molecular que muestra la presencia de dos variaciones patogénicas que afectan a los dos alelos de los genes implicados.

### **LA DISTINCIÓN DE TRES FORMAS DE NEFRONOPTISIS**

Numerosas observaciones en todo el mundo han permitido definir gradualmente los aspectos clínicos, epidemiológicos, anatomopatológicos y finalmente distinguir tres formas de nefronoptisis.

---

11 Ver Capítulo: ¿Qué es la ciliopatía?

## LAS TRES FORMAS<sup>12</sup>

Esta distinción tiene en cuenta la edad promedio de aparición de la insuficiencia renal terminal.

- La nefronoptosis juvenil es la forma más común. La insuficiencia renal terminal ocurre en promedio alrededor de los 12 o 13 años.
- La nefronoptosis infantil, poco común, se manifiesta en los primeros meses de vida. Es responsable de la insuficiencia renal terminal que ocurre en promedio alrededor de los 3-4 años.
- En la nefronoptosis de aparición tardía, también conocida como nefronoptosis del adolescente o del adulto joven, la insuficiencia renal terminal ocurre en promedio alrededor de los 19 años.

Recientemente, las pruebas genéticas han permitido diagnosticar la nefronoptosis en adultos en los que la insuficiencia renal terminal se produjo muy tarde, hasta los 60 años, revelando así la posibilidad de una forma de aparición muy tardía.

## SU FRECUENCIA

La incidencia de la enfermedad se estima entre 1 de cada 50.000 y 1 de cada 100.000 nacimientos. Pero esta incidencia probablemente esté subestimada debido a las dificultades de acceso a las pruebas genéticas moleculares en muchos países del mundo.

## FRECUENCIA DE LA NEFRONOPTOSIS

En niños y adultos jóvenes, la nefronoptosis representa una de las causas más comunes de insuficiencia renal terminal y representa del 5 al 10% de los pacientes. Es la principal causa genética de insuficiencia renal terminal antes de los 30 años.

## SUS ASPECTOS ANATOMO-PATOLÓGICOS<sup>13</sup>

### DIFERENTES LESIONES RENALES

La nefronoptosis juvenil y la nefronoptosis del adolescente o del adulto se caracterizan por una fibrosis tubular intersticial, que destruye la arquitectura normal del riñón, mientras que la nefronoptosis infantil, que es más grave, se caracteriza por la presencia de quistes.

<sup>12</sup> Estas tres formas clínicas, cuya sintomatología y tratamiento difieren, se desarrollan en capítulos separados de este libro.

<sup>13</sup> Ver capítulo: ¿Qué muestra el examen de riñón en la nefronoptosis?

## DIFERENTES CUADROS CLÍNICOS

Numerosas observaciones en todo el mundo han demostrado que el daño renal podría ser:

- aislado, con sólo los riñones afectados;
- asociado con daño extrarrenal que afecta el ojo, el cerebelo, el esqueleto y/o el hígado, en forma de síndromes bien definidos<sup>14</sup>.

### Enfermedad renal aislada

Representa aproximadamente la mitad de los pacientes estudiados en la cohorte del Instituto de Enfermedades Genéticas Imagine<sup>15</sup> (París) y en las cohortes holandesa y alemana.

### Daño extrarrenal asociado con la enfermedad renal

Están presentes en la otra mitad de los pacientes de estas cohortes europeas. Las afecciones más comunes son anomalías de la retina en casi el 25% de los pacientes y anomalías del cerebelo y del hígado en casi el 20% de los pacientes. Las anomalías óseas se asocian con menos frecuencia con daño renal (15% de los pacientes).

#### BÚSQUEDA SISTEMÁTICA DE DAÑO EXTRARRENAL

Estos daños extrarrenales deben buscarse en presencia de manifestaciones renales sugestivas de nefronoptosis. A la inversa, las manifestaciones extrarrenales pueden preceder a la aparición de síntomas renales. El diagnóstico de nefronoptosis se puede realizar basándose en el diagnóstico genético, aunque los riñones aún no estén afectados.

## TRASMISIÓN EN LAS FAMILIAS

Más de 7.000 patologías resultan de la presencia de una variación patogénica en un solo gen. Estas son enfermedades monogénicas.

Para una enfermedad dada, de una familia de pacientes a otra, la naturaleza y/o posición de la variación patogénica puede ser diferente. Esta diversidad explica en parte las diferencias clínicas y de desarrollo observadas entre familias.

<sup>14</sup> Ver Capítulo: Daño extrarrenal. Cuidado y tratamiento.

<sup>15</sup> Esta gran cohorte de pacientes se alimenta continuamente gracias a las interacciones del Instituto Imagine con los servicios clínicos del Hospital Necker-Enfants Malades de París.

## LOS DIFERENTES MODOS DE TRANSMISIÓN

El modo de transmisión de una enfermedad se deduce de la distribución de sujetos sanos y afectados en una familia. El árbol genealógico resume esta información.

Según las leyes establecidas por Mendel<sup>16</sup>, se definen cuatro modos principales de transmisión: autosómica o ligada al X, según si el gen implicado se localiza en un autosoma o en el cromosoma X, y además recesiva o dominante<sup>17</sup>.

### LA TRANSMISIÓN EN LAS NEFRONOPTISIS

Estudios realizados en familias de pacientes con nefronoptosis han demostrado que la transmisión es autosómica recesiva.

## Herencia autosómica recesiva

### DEFINICIÓN

Una enfermedad se transmite de forma autosómica recesiva si el gen implicado está situado en uno de los 22 autosomas. La presencia de dos alelos portadores de una variación patogénica es necesaria para que se manifieste la enfermedad.

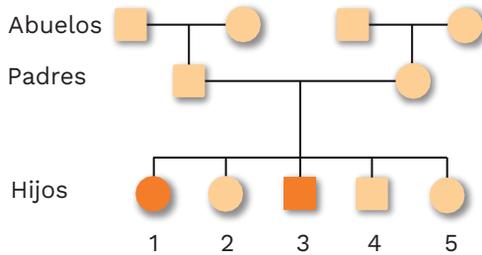
### Características

La enfermedad puede afectar a niñas y niños porque el gen implicado está en un autosoma. La enfermedad sólo se expresa en individuos portadores de una variación patogénica en los 2 alelos del gen, cada uno heredado de la madre y el padre respectivamente.

Un individuo con un alelo normal y un alelo que porta la variación patógena no está afectado. Pero corre el riesgo de transmitir el alelo que porta la variación patogénica a su descendencia: se llama «portador sano».

16 Estas leyes básicas de transmisión hereditaria fueron establecidas por Gregor Mendel en 1865, de ahí el nombre transmisión mendeliana.

17 La enfermedad se transmite de forma autosómica dominante si la presencia de un solo alelo que porta la variante patogénica es suficiente para que se manifieste la enfermedad. Este modo de transmisión no se describe en este libro.



En un árbol genealógico, los hombres están representados por cuadrados y las mujeres por círculos. Los miembros afectados aparecen en color más oscuro.

En esta familia los abuelos y los padres no portan la enfermedad. Sin embargo, esta apareció en dos niños: una niña (1) y un niño (3). Los otros tres hermanos tampoco tienen la enfermedad. Se observa entonces que los dos niños afectados se encuentran en el mismo conjunto de hermanos, lo que da una distribución horizontal en el árbol genealógico. Debido al pequeño tamaño de las familias humanas, la enfermedad a veces sólo puede afectar a una persona de la familia.

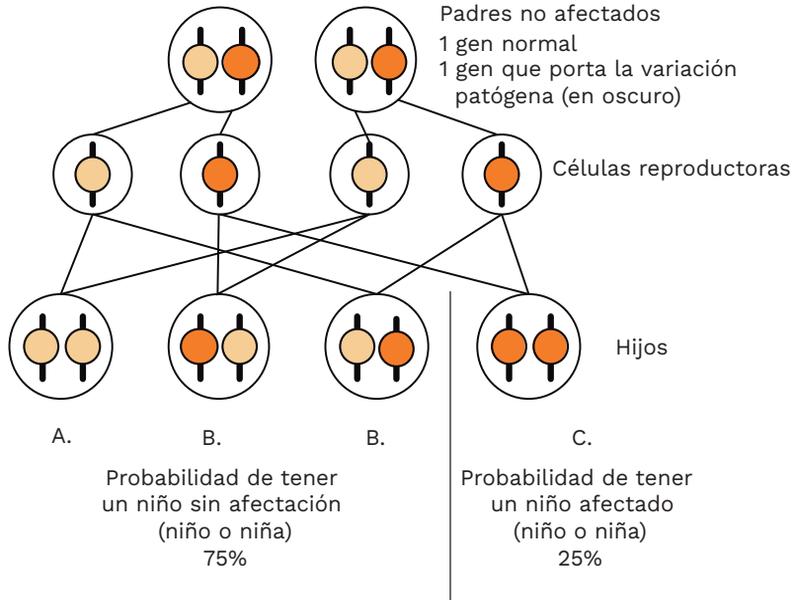
### ¿RIESGOS DE TRANSMISIÓN CON CADA EMBARAZO?

1. Si ambos padres son portadores sanos, la pareja presenta el cuadro siguiente por cada embarazo:
  - 1 de cada 4 corre el riesgo de que el feto esté afectado por haber recibido los dos alelos portadores de una variación patogénica;
  - 1 riesgo entre 2 de que el feto no esté afectado, pero sea portador sano, por haber recibido un único alelo portador de una variación patogénica;
  - 1 probabilidad entre 4 de que el feto no esté afectado, habiendo heredado dos alelos sin anomalía. La transmisión de la enfermedad se interrumpe en esta rama de la familia.
  
2. Si sólo uno de los padres es portador sano, no hay riesgo de que los hijos de la pareja desarrollen la enfermedad. Pero el riesgo de padecer la anomalía genética es de 1 entre 2 y por tanto de ser ellos mismos portadores sanos.

### ¿RIESGOS PARA LOS DESCENDIENTES DE LOS MIEMBROS AFECTADOS?

Las personas afectadas portan una variación patogénica en ambos alelos del gen. El riesgo de que uno de sus hijos también resulte afectado depende del estado genético de sus parejas.

1. Si la propia pareja es portadora de una variación patógena en una de las copias del gen<sup>18</sup>, el riesgo de que el feto resulte dañado es de 1 a 2 en cada embarazo.
2. En cambio, si la pareja no porta una variación patógena de este mismo gen, todos los hijos no heredarán la enfermedad. Pero todos serán portadores sanos.



Aquí se produce la unión de dos padres que portan una variación patógena. En una pareja, cada padre transmite uno de sus alelos al hijo.

La enfermedad se presenta en niños C, niñas o niños, que, cualquiera que sea su sexo, han recibido los dos alelos portadores de una variación patógena, uno procedente del padre y el otro de la madre.

Los niños A, niña o niño, que tienen dos alelos normales, no se ven afectados. Transmitirán un alelo normal.

Los niños B, niña o niño, recibieron un solo alelo que porta una variación patógena. No heredarán la enfermedad. Sin embargo, correrán el riesgo de tener hijos afectados si su cónyuge es portador de la variante patógena.

<sup>18</sup> La consanguinidad, es decir, el matrimonio entre parientes como primos hermanos, aumenta el riesgo de enfermedad autosómica recesiva. Esto se debe al hecho de que los individuos relacionados tienen más probabilidades de portar la misma variante patógena que los individuos seleccionados al azar de la población.

---

# ¿QUÉ ES LA CILIOPATÍA?

---

## UN POCO DE HISTORIA

### LOS PRIMEROS DESCUBRIMIENTOS

En 1675, utilizando un microscopio rudimentario, un naturalista holandés<sup>19</sup> observó y describió protozoos (pequeños animales unicelulares con núcleo) que tenían cilios que les permitían moverse.

Las primeras imágenes de cilios mediante microscopía electrónica se obtuvieron<sup>20</sup> a finales de los años cincuenta a partir de secciones de retina, hipófisis o riñón de mamíferos.

### LOS DOS TIPOS DE CILIOS

Se distinguen cilios móviles o flagelos y cilios inmóviles. Rápidamente se comprendió la función de los cilios móviles: permiten que las células se muevan (como los flagelos de los espermatozoides) o que muevan la mucosidad en su superficie (en los bronquios).

Pero el papel de los cilios inmóviles ha sido un misterio desde hace mucho tiempo. Durante décadas han sido considerados simples vestigios de la evolución, como los cilios móviles que habían perdido sus funciones.

En 1962, este cilio inmóvil fue denominado cilio primario<sup>21</sup>, ya que el estudio de las células pulmonares reveló que se formaban primero durante el desarrollo, antes de que se ensamblaran los cilios móviles. Su estructura similar al segmento externo de los fotorreceptores de la retina<sup>22</sup>, implicados en la percepción de la luz, sugeriría que podrían desempeñar funciones sensoriales.

### UNA PRIMERA ENFERMEDAD RELACIONADA CON UN DEFECTO DE LOS CILIOS

En 1976 se demostró que una forma de bronco-neumopatía crónica que aparece en humanos está relacionada con la inmovilidad de los cilios móviles del sistema respiratorio (nariz, senos nasales, bronquios). Esta es la primera enfermedad relacionada con un defecto de los cilios que se describe: se llama discinesia ciliar primaria<sup>23</sup>.

---

19 Antoni van Leeuwenhoek.

20 Por Barnes y colaboradores y por Latta y colaboradores.

21 Por Sorokin y colaboradores.

22 Los fotorreceptores de la retina (conos y bastones) son neuronas sensibles a la luz.

23 Por Afzelius y colaboradores.

## UN GRAN AVANCE: LA DISFUNCIÓN DEL CILIO PRIMARIO EN RATONES *ORPK*

En la década de los 2000, el vínculo entre el cilio primario y las enfermedades quísticas del riñón se estableció mediante el estudio de un ratón mutante *orpk*<sup>24</sup>. Este es un modelo de ratón de poliquistosis renal autosómica recesiva en el que un gen (el gen *IFT88*) porta una variante patogénica.

El producto de este gen, la proteína IFT88, desempeña un papel esencial en la formación de cilios primarios en todas las células, desde los mamíferos hasta los organismos unicelulares. La variante patogénica provoca retraso del crecimiento, polidactilia y desarrollo de quistes renales en ratones.

### ¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS DE ESTE DESCUBRIMIENTO?

Las anomalías en la estructura y función de los cilios en ratones *orpk* han hecho posible considerar que las enfermedades quísticas del riñón están relacionadas con la disfunción de los cilios primarios.

## ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA DEL RIÑÓN Y CILIO PRIMARIO

En los seres humanos, las dos formas de poliquistosis renal se transmiten de forma autosómica dominante o autosómica recesiva. Estudios realizados en los años 2002 a 2004 permitieron clasificarlas como ciliopatías<sup>25</sup>.

### ¿QUÉ SIGNIFICA CILIOPATÍA?

Este término etimológicamente significa «cilio» y «pathos» (enfermedad). La ciliopatía se refiere a un grupo de enfermedades genéticas, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, vinculadas a anomalías de los cilios primarios.

- La poliquistosis renal autosómica recesiva se debe a variantes patogénicas que afectan al gen *PKHD1* que codifica la fibrocistina, una proteína situada en el cilio primario de las células epiteliales renales.
- La poliquistosis renal, enfermedad renal poliquística autosómica dominante se debe principalmente a variantes patogénicas que afectan a los genes *PKD1* y *PKD2* que codifican dos proteínas, las policistinas-1 y -2 (PC1 y PC2). Está demostrado que el complejo PC1/PC2 también está localizado en el cilio primario.

<sup>24</sup> Por Pazour y colaboradores.

<sup>25</sup> Los primeros descubrimientos se explican en los dos libros de AIRG: *Poliquistosis autosómica recesiva* publicado en 2013 y *Poliquistosis autosómica dominante* publicado en 2017.

## ¡DOCENAS DE CILIOPATÍAS!

En apenas unos años, numerosos estudios realizados en todo el mundo han sacado a la luz este grupo de enfermedades genéticas.

Junto con la poliquistosis renal, la nefronoptosis ahora se clasifica como una ciliopatía.

A esto se suma un número creciente de patologías, caracterizadas por un espectro clínico muy complejo, que agrupa síndromes que afectan principalmente, no solo a los riñones, sino a la retina, al cerebelo, al esqueleto y al hígado.

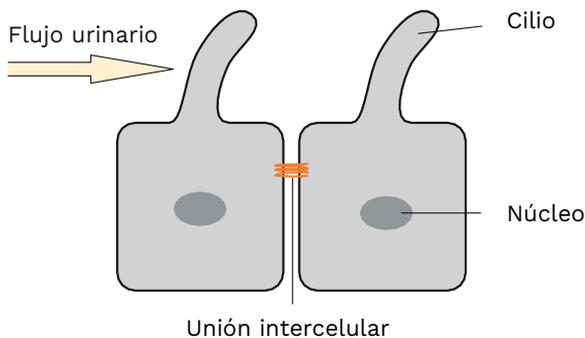
## CILIOS PRIMARIOS

Los cilios son orgánulos muy conservados durante la evolución. Están presentes en la superficie de la mayoría de las células del cuerpo.

### DIFERENCIAS ENTRE CILIOS MÓVILES Y CILIOS PRIMARIOS

Los cilios móviles están restringidos a unos pocos tejidos en humanos. Ejercen una fuerza mecánica e intervienen en la locomoción celular (como el flagelo de un espermatozoide) o en el movimiento de fluidos (como los cilios, presentes en el epitelio de la tráquea y los bronquios, que permiten la evacuación de residuos inhalados, restos celulares y patógenos).

Los cilios primarios están presentes en copias únicas en la superficie de la mayoría de las células del cuerpo (células epiteliales de los tubos renales, retina, conductos biliares del hígado, células endoteliales, células musculares, células cartilagosas, neuronas, etc.) durante el desarrollo y/o en adultos.



Un solo cilio está anclado a la superficie de cada una de las células epiteliales de los túbulos renales.

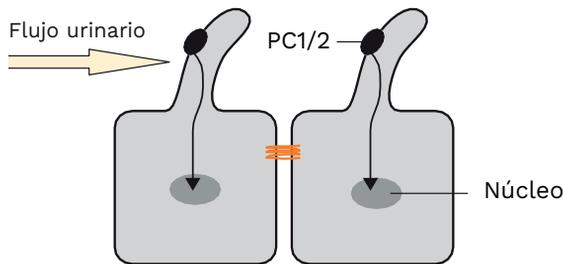
Actúan como antenas celulares reales, proyectándose desde la superficie de la célula hacia el entorno externo. Gracias a sus funciones sensoriales como quimio-sensor (detección de señales bioquímicas) y mecanosensor (detección de señales físicas y mecánicas), estas antenas permiten la transmisión de señales ambientales al interior de la célula la cual reacciona según la señal detectada.

Esta función sensorial del cilio primario está garantizada por la presencia de numerosos receptores específicamente enriquecidos en la membrana ciliar que los recubre.

## LA ESPECIFICIDAD DE LAS SEÑALES

Las señales externas, interpretadas por los cilios primarios, son específicas del tipo de célula en la que se encuentran. Algunos ejemplos:

- los cilios presentes a nivel de los fotorreceptores de la retina (conos y bastones) perciben las señales luminosas, mientras que los cilios de las neuronas olfativas detectan los olores utilizando una amplia gama de receptores;
- los cilios presentes en la superficie del epitelio de los tubos renales son capaces de detectar el flujo generado por la orina que circula en el tubo renal, en particular a través de las policistinas (PC1 y PC2). Controlan la integridad del tubo renal, su diámetro durante la fase de desarrollo, su mantenimiento y regeneración a lo largo de la vida.



Un ejemplo en las poliquistosis renales: el cilio primario se encuentra en la superficie de cada célula epitelial tubular. La señal mecánica, es decir, el movimiento de la orina en el tubo es interpretada por las policistinas PC1 y PC2 y transformada en una señal bioquímica transmitida al núcleo de la célula.

### **EL PAPEL CENTRAL DE LOS CILIOS PRIMARIOS**

En la actualidad está claramente establecido su papel en las funciones sensoriales (mecánica, olores, luz) y en el control de numerosas vías de señalización celular esenciales en el desarrollo y en la regulación tisular.

### **SU CONSTITUCIÓN**

Los cilios primarios son orgánulos dinámicos de longitudes variables (1 a 9  $\mu\text{m}$ ) según el tipo de célula. Están formados por varios cientos de proteínas, algunas comunes a todos los cilios, otras específicas de uno o más tipos de células.

Su formación, o ciliogénesis, es un proceso complejo, ahora más o menos dilucidado por múltiples enfoques que han combinado técnicas de bioquímica, biología celular, microscopía electrónica de alta resolución. Los cilios primarios se ensamblan cuando la célula está en reposo y se reabsorben en respuesta a diferentes estímulos ordenando a la célula dividirse. Dicha organización requiere un conjunto coordinado de pasos y está sujeta a regulaciones para regir el programa de ciliogénesis.

### **CONSTRUCCIÓN, MANTENIMIENTO LONGITUDINAL, MANTENIMIENTO INTEGRAL, ELEMENTOS ESENCIALES PARA EL DESEMPEÑO DE FUNCIONES**

- La construcción de cilios primarios requiere la producción, transporte y ensamblaje de una gran cantidad de proteínas, organizadas con precisión en el tiempo y el espacio.
- Para cada tipo de células, su longitud está regulada con precisión. Si el largo no es el correcto, las funciones de los cilios primarios no se realizan correctamente. La regulación de la longitud es crucial para poder realizar todas sus funciones.

# La estructura del cilio primario

A pesar de una importante diversidad funcional, la estructura básica es sorprendentemente homogénea.

## LAS DIFERENTES ÁREAS FUNCIONALES

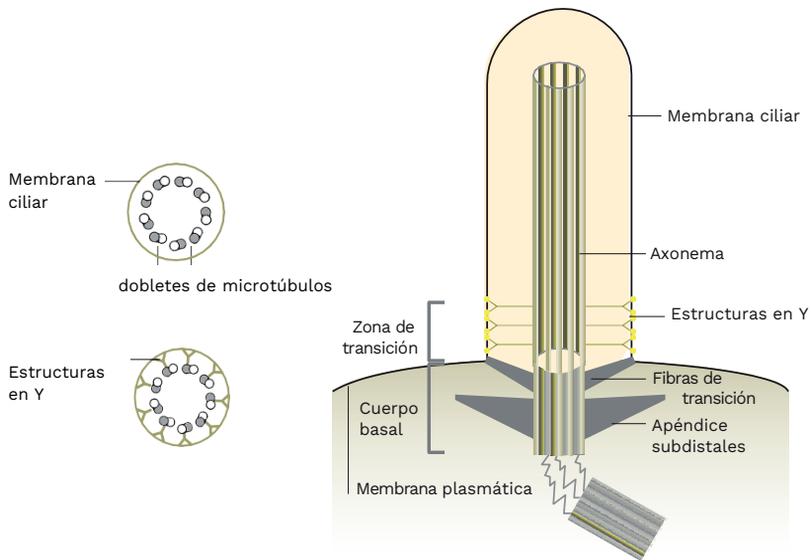
Distinguimos el axonema que constituye el esqueleto del cilio, el cuerpo basal y la zona de transición.

- El *axonema* está formado por nueve pares de microtúbulos que se forman a partir del cuerpo basal.
- El *cuerpo basal* está situado en la base del cilio. Corresponde al *centrosoma* de la célula, está anclado a la membrana celular. El centrosoma es una estructura formada por dos partes llamadas *centriolos*, el centriolo padre y el centriolo hijo. Normalmente situado en el centro de la célula, el centrosoma organiza la división celular. Al final de la división, la célula vuelve a estar quiescente. El centriolo original se ancla en la membrana plasmática en esta célula en reposo para convertirse en el cuerpo basal que creará el axonema.
- Justo encima del cuerpo basal se encuentra la *zona de transición*, caracterizada por estructuras en forma de Y que forman un límite entre el cilio y el citoplasma de la célula. Ella controla los intercambios entre estos dos compartimentos de la misma célula.

## LA MEMBRANA CILIAR

El cilio está cubierto por la membrana ciliar siguiendo en continuidad con otra membrana, llamada membrana plasmática, que recubre la célula. Sin embargo, estas dos membranas tienen composiciones diferentes, lo que convierte al cilio en un verdadero compartimento distinto del cuerpo de la célula.

Los cilios primarios contienen receptores y canales en su superficie ausentes en la membrana plasmática y con propiedades de sensor ambiental.



#### Representación esquemática del cilio

A. Sección longitudinal. El cilio está rodeado por una membrana especializada, la membrana ciliar, en continuidad con la membrana plasmática. Alberga una amplia variedad de receptores ciliares. En la base, el cuerpo basal, una forma modificada del centriolo madre, está unido a la membrana plasmática mediante fibras de transición. El axonema es un conjunto cilíndrico de nueve pares de microtúbulos que se originan en el centriolo madre. Estos túbulos están conectados a la membrana ciliar mediante fibras conectoras en forma de Y que constituyen un subcompartimento distinto del cilio, la zona de transición.

B. Corte transversal a nivel del axonema. Muestra la estructura básica del axonema en nueve dobletes de microtúbulos. Sección transversal en la zona de transición. Muestra los nueve dobletes de microtúbulos y sus conexiones a la membrana mediante las estructuras en Y.

## EL TRANSPORTE DE PROTEÍNAS CILIARES

El alargamiento del cilio y el recambio de proteínas requieren la importación y el transporte selectivos de proteínas citoplasmáticas hasta la punta del cilio.

Los cilios se componen de varios cientos de proteínas:

- algunas son comunes a todos los cilios;
- otras son específicas de uno o más tipos de células.

## LAS PROTEÍNAS

El cilio primario no puede sintetizar sus propias proteínas. Estas se sintetizan en el citoplasma de la célula. Luego se «envían» al cilio cruzando la zona de transición.

Por tanto, es necesario que exista:

- clasificación de proteínas;
- una organización de su transporte selectivo, llamado transporte intraflagelar, a través de la zona de transición, luego a lo largo del axonema, hacia la parte superior del cilio.

## CLASIFICACIÓN DE PROTEÍNAS

La zona de transición desempeña un papel esencial en la clasificación de las proteínas destinadas a entrar o salir del compartimento ciliar: actúa como un filtro.

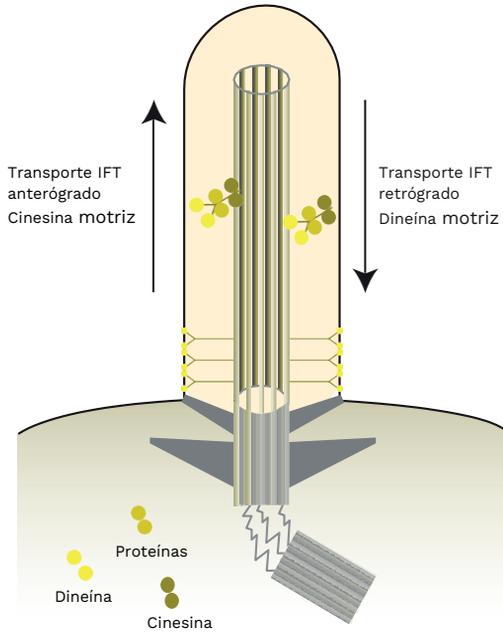
Las proteínas ciliares lo cruzan mediante un sistema de transporte activo, el transporte intraflagelar (Intra Flagellar Transport o IFT).

## ORGANIZACIÓN DEL TRANSPORTE ACTIVO Y ALTAMENTE SELECTIVO

El desarrollo de técnicas de microscopía y el estudio de organismos modelo permitieron comprender cómo las partículas compuestas de proteínas se mueven a lo largo de los microtúbulos.

Durante el transporte, las proteínas ciliares son absorbidas por complejos IFT que forman trenes que se mueven continuamente a lo largo del axonema. Este transporte IFT se realiza en ambos sentidos:

- Desde la base del cilio hacia la punta (esto es transporte anterógrado) gracias a un primer complejo de proteínas, llamado *IFT-B*, y a un motor, la kinesina-2, que permite su movimiento a lo largo de los microtúbulos.
- Desde la punta del cilio hacia la base (esto es transporte retrógrado) gracias a un segundo complejo proteico, llamado *IFT-A* y a un motor, la dineína, que garantiza el transporte en la otra dirección.



Las proteínas y motores, kinesina y dineína, se reclutan en la base del cilio. Su ensamblaje permite la formación de trenes IFT que se mueven entre la membrana cilial y el axonema. Los trenes son transportados por kinesina desde la base del cilio hasta su punta y por dineína desde la punta hasta la base.

### ¿CUÁLES SON LAS FUNCIONES DEL CILIO PRIMARIO?

Los cilios primarios contribuyen al desarrollo y función de la mayoría de los órganos del cuerpo humano.

Detecta señales (químicas, mecánicas, físicas) provenientes del exterior y las transmite a la célula a través de una cascada de señalización.

# CILIOPATÍAS Y ENFERMEDADES RENALES

Se han identificado varios cientos de genes que codifican proteínas que constituirán el cilio primario o participarán en su funcionamiento.

Las anomalías de estos genes conducen a

- ya sea la ausencia total de la proteína;
- ya sea la producción de proteínas defectuosas que modifican la estructura del cilio y/o su función normal.

La célula, al no tener antena sensorial o portar una antena defectuosa, presenta cambios significativos en la señalización celular y tisular, lo que provoca disfunción orgánica.

Estas modificaciones son de particular importancia durante el desarrollo embrionario. Por lo tanto, no es sorprendente que la capacidad de señalización reducida pueda causar defectos en el desarrollo.

Aunque estas enfermedades son raras, consideradas individualmente afectan colectivamente hasta a una de cada dos mil personas.

## ¿QUÉ LE ESTÁ PASANDO AL RIÑÓN?

La disfunción de los cilios primarios se manifiesta como insuficiencia renal, generalmente con desarrollo de quistes, como en la poliquistosis renal, o fibrosis renal importante, como en la nefronoptosis.

## ¿QUÉ ESTÁ PASANDO CON OTROS ÓRGANOS?

Como los cilios primarios están presentes en casi todas las células del cuerpo, no es de extrañar que su disfunción pueda provocar daños en múltiples órganos (ojo, cerebro, hígado, esqueleto) y, en consecuencia, provocar patologías muy diversas caracterizadas por una superposición muy importante de las manifestaciones clínicas.

## Conclusiones

Las ciliopatías se caracterizan por una heterogeneidad genética significativa. Las variaciones patogénicas de un gen pueden dar lugar a cuadros clínicos diferentes, mientras que un síndrome clínico bien definido, que asocia varias manifestaciones clínicas (riñón, ojo, hígado y/o esqueleto), puede deberse a anomalías que afectan a diferentes genes.

Las ciliopatías pueden provocar diferentes manifestaciones clínicas en una misma familia.

---

# NEFRONOPTISIS JUVENIL. ASPECTOS CLÍNICOS

---

La nefronoptisis juvenil es la forma más común de nefronoptisis. La distinción de esta forma de nefronoptisis se basa en la edad de aparición de la insuficiencia renal terminal, que requiere diálisis y/o trasplante de riñón, alrededor de los 12-13 años.

Esta definición no sugiere nada sobre la anomalía genética subyacente y la existencia o no de signos extra renales. De hecho, muchos de los genes actualmente reconocidos pueden estar implicados en su aparición. Las variaciones patogénicas del gen *NPHP1* son las más frecuentes y se reportan en el 20% de los niños con una forma juvenil. No existe una correlación clara entre la anomalía genética (el genotipo) y los signos clínicos (el fenotipo).

Es una enfermedad renal rara.

## HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

### En los primeros años de vida

El niño no presenta ningún síntoma. Tiene buen crecimiento en altura y peso.

### A partir de los 4-6 años

Aparecen progresivamente disfunciones tubulares caracterizadas por:

- pérdida de la capacidad de concentrar la orina;
- y pérdida de sal urinaria.

Estos signos pueden alertar a los padres y al médico.

#### **PÉRDIDA DE LA CAPACIDAD DE CONCENTRAR LA ORINA**

Es responsable de la poliuria: la orina está diluida y en grandes cantidades. La poliuria estimulará la sed. El niño, que orina mucho, comienza a beber abundantemente (polidipsia) a lo largo del día y de la noche para compensar ese exceso de orina. Se levanta cada vez con más frecuencia para orinar y beber por la noche. También puede comenzar a orinar nuevamente en su cama, aunque estuviera limpio (enuresis secundaria). El niño presenta síndrome poliuria-polidipsia.

La poliuria suele ser aislada y descuidada por el niño y su familia, a veces durante años.

### **FUGA DE SAL URINARIA**

A menudo se asocia con la pérdida de agua. Puede ser responsable de una reducción del volumen sanguíneo circulante (hipovolemia) que se manifiesta por:

- presión arterial baja;
- episodios de hipotensión ortostática: la presión arterial cae al pasar de una posición acostada a una posición de pie y provoca una sensación de malestar;
- constipación;
- vómitos;
- la impresión de un niño permanentemente deshidratado;
- cansancio.

### **CONSECUENCIAS DE ESTA TUBULOPATÍA**

Progresivamente conduce a un crecimiento deficiente en estatura y peso, mientras que la función renal aún se conserva.

## **Entre las edades de 5 y 15 años aproximadamente**

La depuración/eliminación de las funciones de desecho del organismo por parte de los dos riñones, lo que se llama tasa de filtración glomerular (TFG), disminuirá de forma insidiosa y gradual.

El niño seguirá orinando abundantemente, aunque sus riñones ya no sean capaces de realizar su función depurativa. El nivel de creatinina en sangre (creatinina sérica), producto de la degradación muscular, irá aumentando mientras que su depuración irá disminuyendo (también hablamos de aclaramiento).

## TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

El aclaramiento de creatinina representa la capacidad de los riñones para eliminar la creatinina del cuerpo. Se expresa en función de la superficie corporal, es decir, en mililitros por minuto por  $1,73 \text{ m}^2$  de superficie corporal. La tasa de filtración glomerular se estima a partir de ecuaciones derivadas del nivel de creatinina en sangre.

En niños su estimación utiliza fórmulas específicamente pediátricas como la fórmula de Schwartz. Se tiene en cuenta el nivel de creatinina en sangre o creatinina sérica (expresada en micro moles por litro) y la altura del niño (expresada en centímetros).  $\text{TFG (mL/min para } 1,73 \text{ m}^2) = \text{Altura (cm)} \times 36,5 / \text{creatinina sérica } (\mu\text{mol/L})$ .

La creatinina es muy baja durante los primeros años de vida, luego aumenta rápidamente: de  $20 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$  alcanza un valor comparable al de los adultos ( $100-120 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) alrededor de los 2 años.

Hay que tener en cuenta que la fórmula de Schwartz no se aplica a adultos en quienes se utilizan otras fórmulas.

## LOS DIFERENTES ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

Estos estadios fueron establecidos según el valor del filtrado glomerular por las Autoridades Sanitarias Internacionales con el fin de establecer planes de acción específicos para cada estadio.

Estadio	TFG ( $\text{mL/min}/1,73\text{m}^2$ )	Definición
1	Superior o igual a 90	Enfermedad renal crónica TFG normal
2	Entre 60 y 89	Enfermedad renal crónica con TFG ligeramente disminuida
3	Entre 30 y 60	Insuficiencia renal crónica moderada
4	Entre 15 y 30	Insuficiencia renal crónica severa
5	Inferior a 15	Insuficiencia renal crónica terminal

## Alrededor de los 10-15 años

El aclaramiento de creatinina es inferior a  $10-15 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ . A la espera de beneficiarse de un trasplante de riñón, el joven paciente necesita la aplicación de una «depuración extrarrenal», es decir, diálisis peritoneal o hemodiálisis para compensar la insuficiencia renal.

En ocasiones, el trasplante se puede realizar antes de iniciar la diálisis: se trata de un trasplante «preventivo».

## CIRCUNSTANCIAS DEL DIAGNÓSTICO

### EL DIAGNÓSTICO SE PUEDE REALIZAR DURANTE UNA VISITA SISTEMÁTICA AL MÉDICO REMITENTE

#### ¿Cuáles son las señales de alerta?

- Signos tempranos de tubulopatías como el crecimiento deficiente y/o síndrome poliuria-polidipsia.
- Signos inespecíficos que sugieren enfermedad renal crónica (cualquiera que sea la causa), como crecimiento deficiente, fatiga, palidez, pérdida de peso y falta de apetito, que indican anemia profunda, retraso de la pubertad y dolor de huesos.
- Escaso crecimiento en altura y peso. El seguimiento periódico del crecimiento de la altura y el peso de un niño es un elemento central del diagnóstico de una gran cantidad de patologías.
- Una investigación meticulosa, mediante el interrogatorio de los signos asociados a la familia y al propio niño, permite orientar mejor la evaluación necesaria de este crecimiento deficiente. Las posibles etiologías son extremadamente numerosas y diversas. Por tanto, la asociación entre un crecimiento deficiente en altura y peso y un síndrome poliurópolisico indica una probable enfermedad renal crónica.
- Un simple análisis con tira reactiva de orina puede ayudar a guiar el diagnóstico al mostrar una gravedad específica de la orina baja (menos de 1010), porque la orina está muy diluida (muy clara).
- Proteinuria de aparición secundaria.
- Presión arterial normal en un niño con enfermedad renal crónica.

#### ¡LA IMPORTANCIA DE REALIZAR EL DIAGNÓSTICO LO ANTES POSIBLE!

Cuanto antes se haga el diagnóstico en el curso de la enfermedad, más ayudará el tratamiento médico a prevenir las complicaciones de la tubulopatía y la enfermedad renal crónica.

### EL DIAGNÓSTICO TAMBIÉN SE PUEDE REALIZAR DURANTE LA DESCOMPENSACIÓN AGUDA

En determinadas circunstancias, como gastroenteritis aguda, fiebre alta o ayuno, el niño ya no es capaz de compensar la poliuria. Ya no puede beber lo suficiente y corre el riesgo de deshidratarse rápidamente.

### UN POSIBLE EMPEORAMIENTO

En una situación de insuficiencia renal grave no diagnosticada, cualquier fenómeno intercurrente clásicamente benigno, como una infección otorrinolaringológica vírica, síndrome gripal, disminución del apetito, calor, puede inducir una descompensación de la enfermedad y requerir una consulta en un servicio médico de urgencia.

### EL DIAGNÓSTICO PUEDE PLANTEARSE ANTE UN DAÑO EXTRARRENAL

En el 10 a 20% de los niños, la nefronoptosis juvenil puede estar asociada con daño extrarrenal.

Estos daños son numerosos y varían mucho de un paciente a otro. Algunos pueden conocerse antes del diagnóstico de enfermedad renal.

### ¿CUÁL ES EL OBJETIVO ACTUAL?

Sensibilizar a los médicos que probablemente traten a estos pacientes en el contexto de daños extrarrenales, para que puedan evaluar y derivar a sus pacientes tempranamente a un nefrólogo pediátrico.

## LA EVALUACIÓN PARACLÍNICA

### LA EVALUACIÓN BIOLÓGICA

- En el momento del diagnóstico, la evaluación biológica permite valorar la importancia de la tubulopatía y el estadio de la insuficiencia renal.
- El seguimiento del paciente permite al médico adaptar el tratamiento clínico y el manejo dietético.

### ECOGRAFÍA RENAL

Muestra los riñones:

- tamaño clásicamente normal;
- pobremente diferenciados, es decir: no se distingue o se distingue mal la diferencia entre la corteza renal, ubicada en la periferia del riñón, la que contiene esencialmente los glomérulos, y la médula, una parte más central que contiene principalmente tubos renales;
- el tejido renal puede aparecer hiperecoico, es decir, demasiado visible en la ecografía.

## BIOPSIA RENAL

Antes de la llegada del diagnóstico genético, la biopsia renal<sup>26</sup> permitió hacer el diagnóstico ante el hallazgo de lesiones tubulares características. Actualmente tiene poco valor diagnóstico.

La biopsia se podría proponer para eliminar otros diagnósticos de insuficiencia renal para los que podría existir un tratamiento adecuado a implementar rápidamente.

## CONSULTA GENÉTICA

### EL DIAGNÓSTICO DEFINITIVO SE BASA EN EL ESTUDIO GENÉTICO

Se debe ofrecer una consulta genética sistemáticamente a la familia<sup>27</sup>.

<sup>26</sup> Ver Capítulo: ¿Qué muestra el examen patológico de los riñones?

<sup>27</sup> Ver Capítulo: Asesoramiento genético en Nefronoptosis.

---

# CUIDADO Y TRATAMIENTO DE LA NEFRONOPTISIS EN UN PACIENTE JOVEN<sup>28</sup>

---

La nefronoptisis es una enfermedad rara. Como tal, se beneficia de la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud, creada en España por el Ministerio de Sanidad en el 2014.

## TRATAMIENTO MÉDICO DE LA TUBULOPATÍA

### CUIDADO Y TRATAMIENTO

Se basa en la compensación:

- pérdidas de agua,
- y pérdidas de iones como sodio y bicarbonato, por ejemplo.

## Los consejos

### BEBIDAS

- Se debe permitir al niño beber tanta agua como desee, especialmente durante el horario escolar y por la noche. El agua del grifo está bien. Sugerimos que el niño tenga una botella de agua para llenarla cuando desee, día y noche.
- El niño debe tener acceso a un baño cuando quiera, especialmente en el colegio.
- Se puede poner en marcha un protocolo de actuación coordinado entre los padres y el equipo docente.
- Para los niños que no se despiertan constantemente durante la noche, es necesario usar pañales.

---

<sup>28</sup> La atención y el tratamiento van más allá del estricto marco de la nefronoptisis juvenil. También se aplican a niños que padecen nefronoptisis infantil.

## **UNA DIETA RICA EN SAL (DE MESA), INCLUSO EN LA FASE DE INSUFICIENCIA RENAL AVANZADA**

El consumo de sal será adaptado para cada niño por el médico y la ayuda del equipo dietético<sup>29</sup>.

A veces se implementa un suplemento varias veces al día en forma de cápsulas de cloruro de sodio, si el niño no recibe suficiente sodio a través de su dieta.

## **ADMINISTRACIÓN POSIBLE DE SUPLEMENTOS DE BICARBONATO DE SODIO**

Cuando el nivel de bicarbonato en sangre es inferior a 22 milimoles/litro en sangre se decide administrar suplementos de bicarbonato de sodio. Lo ideal es evitar lácteos y la ingesta del bicarbonato de sodio al mismo tiempo. Se recomienda distribuirlo aproximadamente de 3 a 4 veces al día.

Se pueden ofrecer como complemento determinadas aguas minerales ricas en bicarbonato y sodio si al niño le gusta el agua con gas.

# TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

## **OBJETIVOS DE LA ATENCIÓN TERAPÉUTICA**

El objetivo del cuidado es:

1. Prevenir y tratar las complicaciones.
2. Retardar la progresión de la enfermedad renal crónica.
3. Educar al paciente y a sus cuidadores para el seguimiento y tratamiento de la enfermedad renal crónica.
4. Anticipar la depuración extrarrenal y el trasplante renal.

<sup>29</sup> Ver Tablas Dietéticas: Contenido de sal de los alimentos. Equivalencia de sal para comidas en días de fiesta.

# Principios generales

## LAS RECOMENDACIONES

Para limitar todos los factores que pueden degradar la función renal, se recomienda:

- Evitar los medicamentos nefrotóxicos, como los antiinflamatorios no esteroideos (o AINE), tipo ibuprofeno; es un medicamento, disponible en farmacias sin receta, muy utilizado en casos de fiebre y/o dolor; en estas dos situaciones se debe preferir el paracetamol.
- Fomentar la actividad física regular y adecuada.
- Luchar contra el sobrepeso y la obesidad.
- Comer una cantidad normal de proteínas.
- Para los adolescentes, evitar el tabaco.



## PARTICULARIDADES SOBRE LA PRESCRIPCIÓN DE DETERMINADOS MEDICAMENTOS

Para cualquier medicamento, la dosis prescrita<sup>30</sup> debe adaptarse a la función renal del niño.

## ALGUNOS CONSEJOS

A la hora de realizar cualquier nueva prescripción, es fundamental comprobar la ausencia de interacciones medicamentosas con el tratamiento ya realizado.

En caso de consultar a un médico que no conoce al niño, es imprescindible informarle que el niño tiene insuficiencia renal.

<sup>30</sup> El "Sitio Vidal" o "GPR" ofrece a los profesionales sanitarios algoritmos de adaptación de dosis basados en la Tasa de Filtración Glomerular. Es posible reducir la dosis en cada toma o espaciar las dosis o combinar estos dos consejos. El "sitio GPR" (o Guía de Prescripción y Riñón) está reservado para profesionales de la salud. Da consejos sobre tres temas principales: adaptación de las dosis en pacientes con insuficiencia renal; interacciones medicamentosas con inmunosupresores en pacientes trasplantados; los efectos renales de los medicamentos, efectos nefrotóxicos o nefroprotectores.

## PRESCRIPCIÓN DE PRODUCTOS DE CONTRASTE UTILIZADOS EN RADIOLOGÍA

Para la tomografía computarizada o TAC se utilizan productos de contraste yodados; los productos a base de sales de gadolinio se utilizan para la obtención de imágenes por resonancia magnética (RMN).

- Están contraindicados si la tasa de filtración glomerular es inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Deben usarse con precaución si la tasa de filtración glomerular está entre 30 y 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En todas las situaciones se debe comentar su uso con el nefropediatra. Si el TAC resulta necesario en la atención médica, se debe informar al nefropediatra. Se implementarán medidas de nefroprotección específicas y adaptadas a cada niño con el fin de proteger los riñones de la toxicidad de los productos de contraste yodados. Estas medidas combinan la hiperhidratación con la toma de bicarbonato de sodio unas horas antes y después del examen.

Si la tasa de filtración glomerular es inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la indicación del examen debe realizarse en conjunto con el nefropediatra debido al riesgo de deterioro de la función renal después del examen.

## Medidas asociadas

### VACUNAS

#### LO QUE ES ESENCIAL

Las vacunas deben administrarse según el calendario de vacunación recomendado. No es necesario ajustar las dosis ni el ritmo.

Actualmente en España se recomiendan las vacunas contra la difteria, la poliomielitis, el tétanos, la Haemophilus influenza tipo b, la hepatitis B, la tos ferina, el sarampión, las paperas, la rubéola, el neumococo y el meningococo son recomendadas para los niños menores de 18 meses.

En los niños con enfermedad renal crónica y que no hayan recibido todas estas vacunas antes de los 18 meses, además de los refuerzos previstos en el calendario de vacunación, se recomienda encarecidamente ponerse al día con todas estas vacunas, en particular las que son contra la hepatitis B, neumococo y meningococo.

Puede haber desconfianza por parte de algunos padres con respecto a la gran cantidad de vacunas que se deben administrar o no a los niños con enfermedad renal crónica. Pero estos padres deben comprender que sus hijos corren más riesgo que la población general debido:

- al recorrido clínico del paciente que involucra múltiples operaciones, diálisis, trasplantes, transfusiones de sangre;
- su enfermedad renal que reduce la calidad de su respuesta inmunitaria.

Estos padres deben comprender que estos niños corren, por tanto, riesgo de desarrollar formas más graves de estas enfermedades. Por este motivo se recomienda también encarecidamente la vacunación contra el virus del papiloma a niñas y niños. Después del trasplante, los tratamientos inmunosupresores acentúan las lesiones del virus del papiloma en las mujeres (implicado el cáncer de cuello uterino), pero también las verrugas genitales en niñas y niños.

Todos los años se ofrece la vacuna contra la gripe a los niños y a sus seres cercanos.

En cuanto a la vacunación anti-Covid, las instrucciones actuales<sup>31</sup> son vacunar «a los niños mayores de 6 meses con riesgo de sufrir una forma grave de Covid-19 y a quienes viven cerca de personas inmunodeprimidas». Los padres y abuelos, así como los hermanos y hermanas, deben estar vacunados contra el Covid-19.

### **Vacunas que se realizarán antes del trasplante de riñón**

Las vacunas vivas (varicela, sarampión, paperas, rubéola y fiebre amarilla en determinadas situaciones) deben realizarse antes del trasplante de riñón. El tratamiento inmunosupresor contraindicará su implementación tras el trasplante renal.

### **Vacunación del entorno del paciente durante la evaluación previa al trasplante**

Es necesario asegurar que el paciente y su familia (padres, hermanos y hermanas) tengan todas sus vacunas al día antes de ser colocados en la lista de espera de trasplante<sup>32</sup>.

### **PLAN DE ANTICONCEPCIÓN**

La anticoncepción es posible para las jóvenes que la soliciten. La elección del método anticonceptivo (estrógenos-progestágenos a menudo desaconsejados, micro progestágenos, implantes, dispositivo intrauterino) debe ser analizada por cada paciente con el ginecólogo.

<sup>31</sup> Estas instrucciones relativas a pacientes jóvenes con insuficiencia renal datan de 2024 (Ministerio de Sanidad del Gobierno Español); pueden evolucionar.

<sup>32</sup> Ver Capítulo: Diálisis y trasplante renal en pacientes jóvenes con nefronoptosis.

# Manejo de la anemia

## ¿POR QUÉ APARECE LA ANEMIA?

La anemia ocurre paralelamente cuando se reduce la producción de eritropoyetina por parte de los riñones, una hormona que estimula la producción de glóbulos rojos por parte de la médula ósea. Clásicamente ocurre cuando la tasa de filtración glomerular es inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## ¿CUÁLES SON SUS MANIFESTACIONES CLÍNICAS?

La anemia puede manifestarse por:

- palidez;
- cansancio;
- dificultad para respirar durante el ejercicio.

Puede conducir a:

- repercusiones cardíacas como soplo, taquicardia (aceleración de la frecuencia cardíaca), percibida durante la auscultación del corazón durante una consulta;
- anomalías observadas en la ecocardiografía (imagen basada en el uso de ultrasonido), como engrosamiento o hipertrofia del ventrículo izquierdo.

## ¿CÓMO TRATAR LA ANEMIA?

### 1. Mediante suplementos de hierro

Esta suplementación debe iniciarse como primera intención de forma oral. Hay muchas presentaciones: jarabe y comprimidos, que se toman de 1 a 2 dosis al día.

La dosis se adapta a los resultados biológicos y a la tolerancia. El hierro oral puede ser mal tolerado desde el punto de vista digestivo; puede causar dolor abdominal, heces blandas. Es necesario comentarlo sistemáticamente con el médico para poder cambiar su forma. En caso de intolerancia digestiva importante se podrá ofrecer tratamiento intravenoso en un hospital de día.

### 2. Por agentes que estimulan la síntesis de glóbulos rojos

Se prescriben en combinación con suplementos de hierro para mantener el nivel de hemoglobina en sangre entre 10 y 12 g/dL.

Existen muchos productos que se pueden administrar, ya sea por vía subcutánea o intravenosa (especialmente en pacientes en hemodiálisis). Estos productos deben almacenarse a +4°C.

La dosis y el ritmo de las inyecciones varían según la etapa de la insuficiencia renal crónica y las necesidades específicas de cada niño. Su prescripción se realiza sobre recetas específicas<sup>33</sup>.

### 3. Deben evitarse las transfusiones de sangre

Existe el riesgo de aloinmunización, es decir, la síntesis de anticuerpos dirigidos contra antígenos extraños aportados por la transfusión. Estos antígenos, o HLA (Antígeno Leucocitario Humano), presentes en la superficie de los leucocitos (glóbulos blancos) humanos, son específicos de cada individuo. El sistema HLA, tarjeta de identidad de cada individuo, permite al sistema inmunológico diferenciar «lo propio de lo no propio».

#### ¿CUÁL ES EL RIESGO DE LAS TRANSFUSIONES?

La presencia de estos anticuerpos específicos, formados durante una transfusión, podría limitar las posibilidades de recibir un trasplante de riñón si el injerto presenta antígenos contra los cuales el paciente ya ha desarrollado anticuerpos. Entonces existe el riesgo de rechazo agudo del riñón trasplantado.

## Manejo del daño óseo y mineral

En la literatura médica, esta afección se denomina enfermedad renal crónica asociada a trastorno mineral y óseo o CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder).

#### SUS CAUSAS

El daño óseo y el daño al metabolismo del fósforo y el calcio en la insuficiencia renal crónica son originados por:

- la reducción de la eliminación renal de fósforo,
- y la reducción de la síntesis renal de la forma activa de la vitamina D (1,25-OH-vitamina D)<sup>34</sup>.

Esto da como resultado un aumento del nivel de fosfato en sangre (o hiperfosfatemia) y una disminución del nivel de calcio en sangre (o hipocalcemia).

<sup>33</sup> Los medicamentos excepcionales, especialmente costosos, sólo se reembolsan o cubren si han sido prescritos de conformidad con las disposiciones establecidas en la ficha de información terapéutica y previa información de la inspección médica de la Seguridad Social.

<sup>34</sup> Son los riñones los que producen una enzima que transforma la forma de almacenamiento de la vitamina D (25-OH-vitamina D) en la forma activa (1,25-OH-vitamina D).

La hormona paratiroidea (PTH) es una hormona producida por las paratiroides; hay cuatro glándulas, ubicadas en el cuello, detrás de la tiroides.

En casos de insuficiencia renal crónica, el nivel de hormona paratiroidea aumenta en la sangre (esto es hiperparatiroidismo) en un intento de aumentar la eliminación renal de fósforo y compensar la hipocalcemia.

### ¿CUÁLES SON LAS ACCIONES DE LA HORMONA PARATIROIDEA?

Sus principales acciones son mantener los niveles sanguíneos normales:

- fósforo, al estimular la eliminación renal del fósforo;
- calcio, al controlar y regular las reservas óseas de calcio y la absorción digestiva del calcio a través de la vitamina D.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL DAÑO ÓSEO Y MINERAL

Es la combinación de hiperparatiroidismo, hiperfosfatemia e hipocalcemia la que genera este daño caracterizado por:

- signos óseos que causan deformación ósea, dolor o incluso fracturas;
- retraso del crecimiento con resistencia a la hormona del crecimiento;
- debilidad muscular;
- y especialmente calcificaciones vasculares; se trata de depósitos fosfocálcicos que reducen la elasticidad y el calibre de las arterias y que pueden provocar complicaciones cardiovasculares en adultos jóvenes (angina de pecho, infarto de miocardio, ictus, etc.).

### ¿CUÁL ES EL OBJETIVO DEL TRATAMIENTO?

Controlar todas estas anomalías para evitar:

- complicaciones agudas debidas a hipocalcemia;
- complicaciones crónicas por hiperfosfatemia e hiperparatiroidismo.

### TRATAMIENTO DE LA HIPERFOSFATEMIA

El objetivo es mantener los niveles séricos de fosfato dentro del rango normal para la edad.

El primer paso del tratamiento es controlar y limitar la ingesta de alimentos con la ayuda del equipo de dietética<sup>35</sup>.

<sup>35</sup> Ver Tablas dietéticas: Alimentos que contienen fósforo.

### ¡CUIDADO!

Debemos tener especial cuidado con la ingesta oculta de fosfatos en aditivos alimentarios (por ejemplo, aditivos E 338–341, E 343, E 450–452) o refrescos (como Coca-Cola y otros derivados, Orangina, Fanta, etc.). Debemos limitar al máximo los refrescos que no sólo son fuente de fósforo, sino también de azúcar y que, por tanto, favorecen el exceso de peso.

Cuando estas medidas resultan insuficientes, se pueden utilizar medicamentos capaces de captar el fósforo contenido en los alimentos ingeridos durante las comidas. Es importante tomar el tratamiento en medio de las comidas.

Estos medicamentos se llaman quelantes de fósforo. Hay varios tipos:

- Quelantes de «calcio» (que contienen calcio), como el carbonato de calcio. Estos son los productos más utilizados como tratamiento de primera línea.
- Quelantes «no cálcicos» (que no contienen calcio)<sup>36</sup>. El médico podrá optar por este tipo de quelantes cuando sea necesario controlar el fósforo sérico, sin aumentar la ingesta de calcio.

### ¿QUÉ PASA SI LOS TRATAMIENTOS YA NO SON SUFICIENTES?

Si no se controla el nivel de fosfato en sangre, el equipo médico discute el inicio de una depuración extrarrenal.

## TRATAR LA HIPOCALCEMIA Y LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D

La hipocalcemia es secundaria a una falta de absorción intestinal de calcio debido a la falta de la forma activa de vitamina D.

Hay que:

- Sobre todo, corregir una posible deficiencia de almacenamiento de vitamina D mediante una suplementación diaria con 25-OH-vitamina D.
- Normalizar la ingesta de calcio en la dieta según la edad: 400 mg/día antes de los 6 meses, 500 mg/día entre 6 meses y 3 años, 700 mg/día entre 4 y 6 años, 900 mg/día entre 7 y 9 años y 1200 mg entre 10 y 18 años.

El carbonato de calcio, tomado fuera de las comidas, es una fuente de calcio, ya que no forma complejos con el fósforo contenido en la dieta. El calcio se puede absorber a través del tracto digestivo.

<sup>36</sup> Sevelamer en cápsula de 800 mg o sobre de 2400 mg.

## TRATAR EL HIPERPARATIROIDISMO

La normalización de los niveles de hormona paratiroidea se basa en el control de los niveles séricos de fosfato y calcio, así como en el uso de derivados activos de la vitamina D. Como los riñones ya no son capaces de transformar la 25-OH-vitamina D en su forma activa, 1,25-OH-vitamina D, se puede complementar al niño con 1,25-OH-vitamina D<sup>37</sup>.

El uso de «calcimiméticos» es excepcional en pediatría. Se trata de tratamientos capaces de imitar la acción del calcio en las paratiroides ralentizando la síntesis de la hormona paratiroidea. Las indicaciones se limitan a situaciones en las que el hiperparatiroidismo persiste a pesar del máximo apoyo (tanto en términos de dieta como de medicación y de diálisis).

## Manejo de los trastornos del crecimiento y la nutrición

### ¿DE QUÉ FACTORES DEPENDE EL CRECIMIENTO DE UN NIÑO?

Depende principalmente de:

- durante los dos primeros años de vida: ingesta nutricional;
- entre los 2 años y la pubertad: hormona del crecimiento;
- en la pubertad: hormonas sexuales.

Un niño con insuficiencia renal crónica combina factores de riesgo de crecimiento deficiente. Por lo general, está por debajo de la ingesta energética recomendada para su edad, porque no puede tomar o ingerir todas las calorías.

Las causas son:

- un cambio en el gusto, llamado disgeusia;
- pérdida de apetito;
- estómago lleno de agua debido a la ingesta elevada de agua por la poliuria;
- reducción del vaciamiento gástrico.

Además, este niño presenta resistencia a la hormona del crecimiento y retraso en la pubertad.

<sup>37</sup> Por ejemplo, una gota (p.ej.: Etalpa®) o cápsula (p. ej.: Rocaltrol®) de 1,25-OH-vitamina D. El frasco de gotas de Etalpa® debe conservarse a 4°C. Se debe favorecer las cápsulas (que se pueden masticar) para simplificar la logística familiar, especialmente durante los viajes. Las gotas deben administrarse directamente en la boca del niño. ¡Cuidado! En un niño que recibe nutrición enteral, no se deben administrar a través de sonda nasogástrica o gastrostomía, porque es un medicamento muy aceitoso que se adhiere a los soportes de plástico: entonces el tratamiento no es eficaz o es menos eficaz.

## 1. CONTROLAR LA INGESTA CALÓRICA

Los niños con enfermedad renal crónica avanzada consumen espontáneamente entre el 70 y el 80% de la ingesta nutricional recomendada.

En primer lugar, conviene estandarizar las ingestas nutricionales recomendadas para la edad y luego adaptarlas al crecimiento y aumento de peso. Se puede discutir el apoyo nutricional cuando la ingesta espontánea del niño sea insuficiente.

### Suplementos alimenticios

Se pueden ofrecer en forma de botella líquida o crema de postre con múltiples sabores. Hay un número importante de ellos. La elección se realizará en conjunto con el equipo dietético en función de los gustos del niño y del grado de insuficiencia renal crónica. Están disponibles en farmacias con receta médica.

### Implementación de nutrición enteral

La nutrición «oral artificial» tiene como objetivo aportar al organismo los nutrientes y líquidos esenciales a través del tracto digestivo, es decir directamente al estómago.

Complementando la nutrición oral, permite al niño mantener el placer bucal, evitar la alimentación forzada, garantizando al mismo tiempo una correcta ingesta nutricional.

Se decide tras una entrevista con la familia y su formación por parte de diferentes profesionales. La distribución de alimentos permite respetar el ritmo de vida del niño. Dependiendo de la edad y las capacidades del niño, es necesario explicarlo y apoyarlo.

### ¿QUIÉN DEBE RECIBIR NUTRICIÓN ENTERAL?

El uso de alimentos entregados directamente al estómago es poco común en niños con nefronoptisis juvenil. Es más común en niños con nefronoptisis infantil.

- Es posible insertar temporalmente una sonda nasogástrica. Es una pequeña sonda flexible que se inserta en una fosa nasal y se lleva hasta el estómago. Le permite pasar la nutrición adecuada, ya sea directamente o mediante una bomba. Existen bombas fijas o portátiles para la alimentación durante la noche (hablamos de Alimentación Enteral Nocturna o AEN) y posiblemente durante el día (durante la siesta).
- Se propondrá entonces la instalación de una gastrostomía, que se realizará antes del posible inicio de la diálisis peritoneal.

La gastrostomía se realiza bajo anestesia general, ya sea por un gastroenterólogo o un cirujano. Es un orificio creado entre la piel y el estómago, cerrado por una

especie de botón (botón Mic-Key®) de un tamaño adaptado al niño que se puede abrir para pasar la nutrición y cerrar.

El niño puede retomar sus actividades. Podrá bañarse con este botón (lo que sin embargo no es posible si el niño tiene un catéter de diálisis, ya que está prohibido mojar el catéter de hemodiálisis o de diálisis peritoneal).

## 2. ¿TRATAR CON HORMONA DEL CRECIMIENTO<sup>38</sup>?

La hormona del crecimiento es producida por una parte del cerebro llamada glándula pituitaria.

### INFORMAR A LOS PADRES Y AL NIÑO

Es importante informar a la familia y al niño de las limitaciones debidas al tratamiento y de la naturaleza variable de los resultados obtenidos en el crecimiento, sin dar falsas esperanzas. La eficacia sólo puede evaluarse después de varios meses de tratamiento.

También se les debe advertir que habrá que suspender el tratamiento tras el trasplante de riñón.

Este tratamiento se podrá iniciar cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- tasa de filtración glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- tamaño menor o igual a -2 desviaciones estándar<sup>39</sup> (DS);
- desaceleración de la tasa de crecimiento de menos de -1 DS o menos de 2 centímetros por año durante los dos últimos años;
- edad cronológica mayor a 2 años;
- edad ósea (definida por una radiografía de la mano) inferior a 11 años para las niñas y 13 años para los niños;
- signos de pubertad ausentes o mínimos;
- optimización de la ingesta calórica;
- anemia, anomalías minerales y óseas y acidosis corregidas durante al menos un año.

Las inyecciones de hormona de crecimiento recombinante (rhGH) se administran en casa, 6 o 7 días a la semana, todas las noches a la misma hora, por vía subcutánea. La dosis suele ser de 0,05 mg por kilogramo de peso al día; luego se adapta a la eficiencia. La prescripción está reservada a determinados especialistas. Están disponibles varias especialidades farmacéuticas. Las presentaciones (bolígrafo, cartucho, frasco) difieren según las especialidades.

<sup>38</sup> Ver Anexos: Hormona del crecimiento en niños con insuficiencia renal crónica.

<sup>39</sup> La desviación estándar (SD) expresa tamaños alrededor de la media poblacional. El tamaño normal está entre -2DS y +2DS.

La implementación del tratamiento requiere una breve formación para los padres. El tratamiento es bien tolerado y provoca pocos efectos secundarios (dolor de cabeza, edema localizado).

Un seguimiento estricto, periódico y trimestral verifica:

- el crecimiento del niño;
- edad ósea mediante una radiografía de la mano y muñeca izquierdas;
- la ausencia de efectos adversos, principalmente una alteración de los niveles de azúcar en sangre.

### **3. CONTROLAR LA INGESTA DE PROTEÍNAS**

Los niños suelen tener una ingesta de proteínas mucho mayor (de 2 a 3 veces) que la ingesta recomendada.

En primer lugar, es necesario reducir la ingesta de proteínas a las recomendadas para la edad. Esta no es una dieta baja en proteínas, sino simplemente una dieta «normal». Se recomienda, de forma sencilla, inicialmente tener un aporte proteico una vez al día (al mediodía) y limitar los productos lácteos a 3 por día, manteniendo al mismo tiempo una ingesta normal de calcio.

### **Particularidades en un niño sometido a diálisis peritoneal**

Estas contribuciones pueden incrementarse. De hecho, hay una fuga de proteínas en el líquido de diálisis peritoneal. Cuando el líquido de diálisis está en el abdomen del niño para limpiar los desechos orgánicos, las proteínas pasan al líquido de diálisis y se eliminan con cada ciclo. Para evitar la desnutrición en estos niños, se debe aumentar su ingesta de proteínas para compensar esta pérdida.

### **4. CONTROLAR EL CONSUMO DE SAL**

Estas ingestas rara vez se limitan ante una fase avanzada de insuficiencia renal crónica, porque el niño presenta una pérdida importante de sal en la orina.

### **5. TRATAR LA HIPERPOTASEMIA**

El aumento de los niveles de potasio en sangre se observa a menudo cuando la tasa de filtración glomerular es inferior a 15 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>.

Puede tener consecuencias graves como:

- Trastornos de la conducción cardíaca que provocan una disminución de la frecuencia cardíaca (que puede provocar un paro cardíaco por hiperpotasemia grave). Un electrocardiograma permite detectar signos tempranos de hiperpotasemia («ondas «T» agudas) y correlacionarlos con el valor biológico. Estos hallazgos permitirán adaptar la atención médica.
- Hormigueo.
- Debilidad, incluso parálisis muscular.

Para tratar la hiperpotasemia se limitará inicialmente la ingesta de alimentos: frutas, verduras, chocolate, frutos secos, legumbres, patatas<sup>40</sup>.

Si esta limitación no es suficiente, es posible utilizar quelantes<sup>41</sup> que capturen el potasio contenido en los alimentos al ingerir las comidas.

## 6. OTRAS MEDIDAS

En general, es mejor evitar los suplementos multivitamínicos. Contienen vitamina A, que se acumula en pacientes con insuficiencia renal crónica y puede provocar toxicidad, en particular hipertensión arterial e hipercalcemia.

## Manejo de enfermedades cardiovasculares

El control de la presión arterial debe ser estricto. Los objetivos de presión arterial que se deben alcanzar se definen según tablas precisas que varían según la edad y el sexo.

En determinados niños, el médico puede solicitar la realización de un holter de presión arterial<sup>42</sup>, que permite evaluar claramente el equilibrio de la presión arterial durante 24 horas.

La ecografía cardíaca permite detectar y controlar las complicaciones cardíacas de una posible hipertensión mal controlada.

En caso de hipertensión, se pueden utilizar varias clases de fármacos antihipertensivos, combinados o no.

## Manejo de la insuficiencia renal en etapa 5

Cuando todos estos tratamientos ya no sean suficientes para controlar las anomalías biológicas y la función de los riñones sea insuficiente, el equipo sanitario sugerirá iniciar una evaluación previa al trasplante de riñón con vistas a la realización de éste. En ocasiones será necesario dializar al paciente mientras espera un trasplante.

## Manejo del daño extrarrenal

Todo daño extrarrenal debe ser objeto de una atención multidisciplinar específica, adaptada a las necesidades y solicitudes de cada niño y progenitor<sup>43</sup>. La misión del nefrólogo infantil es coordinar todo este seguimiento.

40 Ver Tablas dietéticas: Equivalencia de potasio en frutas y verduras.

41 Los quelantes se unen al potasio en el tracto digestivo; el complejo así formado se elimina a través de las heces. Resin-calcio® es un medicamento en forma de polvo para diluir en agua; pero su sabor y textura son poco apreciados por los pacientes.

42 Un manguito, colocado alrededor del brazo, registra la presión arterial durante 24 horas, a intervalos regulares, generalmente cada media hora. Luego se interpretan los datos registrados. Durante estas 24 horas el paciente sigue haciendo vida normal.

43 Ver Capítulo: Daño extrarrenal y Nefronptosis. Cuidado y tratamiento.

# EL SEGUIMIENTO

## Seguimiento médico

El seguimiento médico se realiza principalmente en consulta. Cuando la familia vive lejos del centro de Nefrología Pediátrica, se puede concertar un seguimiento alternativo con el médico tratante en la ciudad o en un centro hospitalario cercano.

El ritmo de las consultas se adapta a cada paciente. Cuanto más pequeño es el niño (antes de los 2 años), y cuanto más progresa la insuficiencia renal, las consultas son más cercanas.

Aparte de las descompensaciones agudas, los niños rara vez son hospitalizados antes de la etapa 5 de insuficiencia renal.

### SEGUIMIENTO CLÍNICO

Debe incluir:

- evaluación periódica del estado nutricional: curva de crecimiento, cumplimiento de las ingestas nutricionales recomendadas para la edad, detección del sobrepeso/obesidad;
- evaluación periódica del riesgo cardiovascular (medición de la presión arterial);
- ayuda para dejar de fumar, si es necesario;
- actualizar las vacunas, si es necesario;
- recordatorio de las medidas de nefroprotección.

### SEGUIMIENTO BIOLÓGICO

Depende del estadio de la enfermedad renal crónica.

Incluye la medición de la tasa de filtración glomerular y la proteinuria, así como un hemograma (recuento sanguíneo).

A partir de la etapa 3 de insuficiencia renal, el cribado incluye, al menos cada 6 a 12 meses, la monitorización de las concentraciones sanguíneas de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea y 25-OH vitamina D.

A medida que avanza el tiempo, se mide la disminución de la función renal, la frecuencia de los controles debe ser más estrecha.

## Medidas asociadas

### LA VIDA COTIDIANA

#### ¡UNA VIDA NORMAL!

El joven paciente puede llevar una vida normal, participando en todas las actividades dentro de su familia y escuela antes de la etapa 5 de insuficiencia renal crónica.

La participación en diversos viajes escolares (clases en el campo o de nieve) y viajes escolares o no escolares al extranjero debe preverse con el médico remitente para implementar medidas adaptadas a cada niño: dieta, inyecciones de análogos de la eritropoyetina o de la hormona del crecimiento, tratamientos, conservación a 4°C, toma de tratamientos, ingesta de líquidos, etc.

Cuando el niño sea dializado o trasplantado, el médico remitente del niño hará un balance de las posibles actividades, especificando las actividades a limitar o las actividades a contraindicar.

### **ATENCIÓN MULTIDISCIPLINARIA**

Este tratamiento es implementado y coordinado por el nefrólogo infantil y el médico tratante.

Reúne a: psicólogo/psiquiatra infantil, trabajador social, dietista, enfermeros, docente y también psicomotricista, fisioterapeuta, logopeda, etc. para determinados niños. Las consultas periódicas con el equipo dietético permiten adaptar los gustos alimenticios del niño a sus necesidades energéticas y a las limitaciones de la insuficiencia renal. Se ofrece apoyo psicológico al niño y a su familia para acompañarle en las diferentes etapas de la enfermedad y tratamiento.

Se presta especial atención a los hermanos y hermanas no afectados. Se les podrá ofrecer una cita con el médico remitente y el equipo de psicopatología.

### **ENSEÑANZA**

Se puede establecer un vínculo con el equipo escolar del establecimiento de origen del niño para prevenir y apoyar las repercusiones de la enfermedad en la educación del niño. La mayoría de los equipos de Nefrología Pediátrica cuentan con un equipo docente de referencia dentro de su servicio.

Deben adoptarse varias medidas en función de si el niño tiene o no una discapacidad reconocida.

## **La transición**

Durante la adolescencia es fundamental preparar y anticipar el traslado del joven a un equipo nefrólogo de adultos. Este largo camino se llama transición.

En la mayoría de los equipos de Nefrología existe un programa de transición para acompañar mejor al joven y a su familia hacia el mundo adulto.

---

# NEFRONOPTISIS INFANTIL. ASPECTOS CLÍNICOS. CUIDADO Y TRATAMIENTO

---

La forma infantil de nefronoptisis, mucho más rara que la nefronoptisis juvenil, se presenta de manera diferente.

- Normalmente, los primeros signos aparecen en los primeros meses de vida. Se pueden descubrir anomalías renales durante el embarazo mediante una ecografía prenatal.
- El daño renal se asocia frecuentemente con signos de daño a otros órganos, particularmente daño al hígado y al corazón. La sintomatología que presenta el niño depende del daño extrarrenal asociado.

La rápida progresión hacia la insuficiencia renal en la primera infancia, casi siempre antes de los 5 años, la distingue de la nefronoptisis juvenil.

## Descubrimiento de daño renal

### ANTES DEL NACIMIENTO

Las anomalías se descubren en la ecografía realizada durante el segundo trimestre del embarazo:

- los riñones, de diferentes tamaños, aparecen hiperecogénicos, es decir, demasiado densos;
- se puede notar una cantidad baja de líquido amniótico (oligohidramnios) en comparación con el final del embarazo.

La valoración de anomalías, su seguimiento estrecho, la evaluación del pronóstico con base en elementos ecográficos, se realizará en un centro de diagnóstico prenatal multidisciplinario.

### EN EL BEBÉ

La enfermedad renal se descubre por los signos reveladores de insuficiencia renal temprana:

- palidez que indica anemia;
- anorexia con retraso del crecimiento;
- poliuria y sed anormal.

La asociación casi constante de estos signos con la presión arterial elevada sugiere nefronoptosis infantil.

En la ecografía, los riñones, de diferentes tamaños, parecen hiperecogénicos.

## Confirmar el diagnóstico

El aspecto ecográfico de los riñones no permite confirmar el diagnóstico, salvo que la enfermedad haya afectado a un hermano en el que se haya realizado el diagnóstico de Nefronoptosis. De hecho, el descubrimiento de riñones hiperecogénicos grandes puede sugerir otras enfermedades renales genéticas, en particular la poliquistosis renal autosómica recesiva.

### BIOPSIA RENAL<sup>44</sup>

Puede permitir evocar el diagnóstico ante lesiones renales que asocian:

- fibrosis intersticial;
- grupos de túbulos atróficos;
- túbulos dilatados con apariencia de microquistes, presentes principalmente en la corteza.

### DIAGNÓSTICO GENÉTICO

El diagnóstico definitivo se basa en el estudio genético molecular.

Se ha reconocido que varios genes están implicados en la nefronoptosis infantil. Se trata principalmente del gen *NPHP2*, pero también del gen *NPHP3*.

## Tratamiento y seguimiento

No existe un tratamiento específico.

El seguimiento lo realiza principalmente el nefrólogo infantil, en colaboración con el pediatra del niño en la localidad.

El peso, la altura y la circunferencia de la cabeza se informan periódicamente en curvas de referencia. La presión arterial alta debe detectarse y luego controlarse periódicamente. Para los bebés, es mejor organizar el control de la presión arterial en el hospital o en el departamento de pediatría cercano.

La frecuencia de las consultas varía dependiendo de la gravedad del daño renal. Cuando la insuficiencia renal empeora, las consultas se vuelven cada vez más frecuentes.

---

44 Ver Capítulo: ¿Qué muestra el examen anatómico-patológico de los riñones en la Nefronoptosis?

## ALIMENTACIÓN

La dieta es particularmente importante en este niño pequeño.

Durante el primer año, la dieta es esencialmente láctea (edad temprana). Estos niños pequeños suelen ser muy anoréxicos, lo que puede llevar a una alimentación enteral<sup>45</sup>. Esto puede implicar la alimentación a través de una sonda nasogástrica (un tubo flexible que entra por la nariz pasa por el esófago y llega al estómago).

La anorexia persistente puede requerir una gastrostomía (colocación de un tubo a través de la pared abdominal hasta el estómago). El médico determina con ayuda del dietista la mejor fórmula para administrar alimentación a través de la gastrostomía. Los medicamentos también pueden administrarse por esta vía. La gastrostomía se puede dejar colocada el tiempo que sea necesario. Cuando el equipo sanitario, de acuerdo con los padres, considera que el niño ya no necesita una gastrostomía, se puede retirar fácilmente.

El reflejo de succión, y luego el de masticación y deglución, debe mantenerse mediante una ingesta oral regular; de lo contrario, será difícil volver a la nutrición oral por medios naturales.

La alimentación de este bebé implica el trabajo conjunto, de padres y de todo el equipo: pediatra, dietista, enfermera, psicólogo.

## Manejo de la insuficiencia renal

Los principios del manejo terapéutico en la etapa de insuficiencia renal crónica apenas difieren de los de los niños mayores<sup>46</sup>.

Se deben corregir los desequilibrios de líquidos y electrolitos, así como la anemia y la hipertensión arterial, si es necesario.

- Los tratamientos son los mismos, incluyendo: calcio, vitamina D, bicarbonato de sodio, eritropoyetina, posiblemente hormona del crecimiento.
- A menudo se asocian con tratamiento antihipertensivo.

---

<sup>45</sup> La implementación de la nutrición enteral se desarrolla en el capítulo Nefronoptosis Juvenil. Aspectos clínicos.

<sup>46</sup> Ver Capítulo: Manejo y tratamiento de la Nefronoptosis en un paciente joven.

# Cuidado y tratamiento de la insuficiencia renal terminal

## UN CUIDADO ARDUO PARA EL NIÑO Y SU FAMILIA

### DIÁLISIS

Dependiendo del desarrollo físico y de la velocidad de progresión de la insuficiencia renal, un período de diálisis, generalmente mediante diálisis peritoneal a esta edad, puede preceder o no al trasplante de riñón.

Se puede considerar razonablemente el trasplante de riñón a partir de un peso superior a los 8 kilogramos.

El tamaño y la altura de los niños dificultan el acceso a los vasos sanguíneos que permiten la hemodiálisis. La diálisis peritoneal es el método de tratamiento de la insuficiencia renal terminal que se utiliza en niños pequeños. Se puede realizar en recién nacidos. Puede combinar diálisis peritoneal y nutrición enteral. Todas estas técnicas involucran equipos multidisciplinarios de pediatras.

### LA DECISIÓN DE DIÁLISIS

Esta decisión se basa en una discusión con los padres del niño. Los padres deben entender que este es un proceso que forma parte del manejo de la enfermedad renal crónica y que el trasplante de riñón se puede realizar más adelante.

El objetivo es permitir que el niño tenga:

- crecimiento satisfactorio en altura y peso;
- desarrollo psicomotor satisfactorio;
- un proyecto terapéutico que implica un tratamiento de diálisis seguido de un trasplante.

### DIÁLISIS PERITONEAL EN NIÑOS PEQUEÑOS

Cuando la situación familiar lo permite, se ofrece diálisis peritoneal a los padres que brindarán el tratamiento diario a su hijo en casa con la ayuda de un equipo sanitario.

Es un método bien dominado desde el punto de vista técnico, pero que puede plantear dificultades a los niños pequeños en relación con el volumen de líquido utilizado.

- La permeabilidad del peritoneo es mayor en niños que en adultos. Este aumento de la permeabilidad conduce a la reabsorción de una gran cantidad de azúcares presentes en el líquido de diálisis. A veces es fundamental acortar la duración de los ciclos para limitar la absorción de azúcares y permitir al mismo tiempo una diálisis eficaz.

- La cantidad de líquido que se introduce en la cavidad peritoneal puede interferir con la respiración. La solución es disminuir el volumen de líquido y aumentar el número de ciclos. Cuando los volúmenes de líquido son demasiado grandes, el niño puede sufrir reflujo gastroesofágico, especialmente durante las comidas. Puede presentar signos de malestar que puedan obligar a suspender las sesiones de diálisis a la hora de las comidas.
- Excepcionalmente, cuando el volumen de los riñones es demasiado grande y dificulta el llenado, se puede proponer la extirpación de un riñón (nefrectomía unilateral).

## HIPERTENSIÓN

A veces, la hipertensión es difícil de controlar en un niño pequeño en diálisis peritoneal y puede requerir el uso de medicamentos antihipertensivos administrados primero por vía intravenosa y luego por vía oral.

## ALIMENTACIÓN

La dieta se basa en leches bajas en proteínas, en el mejor de los casos leche materna. En niños muy pequeños se prefiere la alimentación con biberón discontinua para mantener el reflejo de succión.

Cuando esta dieta no es suficiente, cuando los niños están demasiado cansados para amamantar o cuando la diálisis peritoneal no permite la absorción de biberones de volumen normal, los equipos médicos pueden favorecer el uso de nutrición enteral.

### SIN EMBARGO, LA VIDA DE UN NIÑO PEQUEÑO

También es jugar, comer, caminar, ir a la guardería.

## Daño extrarrenal

La asociación frecuente a otros daños renales es una característica de la nefroptosis infantil y puede permitir, en función del cuadro clínico, sospechar sobre el gen implicado. Requieren seguimiento especializado<sup>47</sup>.

<sup>47</sup> Ver Capítulo: Daño extrarrenal. Cuidado y tratamiento.

---

# DIÁLISIS Y TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES JÓVENES CON NEFRONOPTISIS

---

**D**urante la infancia y/o adolescencia, los pacientes con nefronoptisis desarrollan insuficiencia renal crónica que progresa hasta llegar a insuficiencia renal terminal. Esta evolución, a menudo muy gradual, se produce a lo largo de varios años.

Dependiendo de la edad de aparición de la insuficiencia renal terminal, se diferencian comúnmente las llamadas formas infantiles, las formas juveniles y las formas del adolescente y adulto joven.

En la forma juvenil, la insuficiencia renal terminal más común ocurre con mayor frecuencia al final de la niñez o al comienzo de la adolescencia, generalmente alrededor de los 13 años.

En el pequeño porcentaje de pacientes con la forma infantil, la insuficiencia renal terminal suele ocurrir antes de los 5 años. Algunos pacientes desarrollan daño renal más tarde, y la insuficiencia renal ocurre alrededor de los 19 años.

Durante la última década, los avances en genética molecular han hecho posible implicar nuevos genes. Se ha redefinido así un intervalo más amplio para la aparición de insuficiencia renal, hasta la quinta década de la vida.

## **¿PODEMOS PREDECIR LA FECHA DE APARICIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL?**

Actualmente, la identificación de la alteración de uno de los genes que se sabe que están en el origen de la enfermedad puede permitir informar a determinados pacientes sobre la evolución de la insuficiencia renal crónica. Pero la mayoría de las veces, la ausencia de correlaciones firmemente establecidas entre las variaciones patogénicas de diferentes genes y el cuadro clínico limita el asesoramiento pronóstico.

### **¿EXISTE ALGÚN TRATAMIENTO ESPECÍFICO PARA LA NEFRONOPTISIS?**

No. Hasta la fecha no existe ningún tratamiento específico. El manejo de la insuficiencia renal crónica sigue siendo sintomático y debe permitir:

- preservar la función renal durante el mayor tiempo posible;
- prevenir la aparición de complicaciones.

## LA ATENCIÓN DEBE SER MULTIDISCIPLINARIA

Los pacientes jóvenes son seguidos regularmente por equipos de nefrología pediátrica junto con otros especialistas en órganos cuando el daño extrarrenal está asociado con enfermedad renal y continúa progresando por sí solo.

Es fundamental llevarlos al mejor estado nutricional posible en la fase de depuración extrarrenal o en el momento del trasplante. También es necesario preparar psicológicamente a los pacientes y sus familias.

## LA INFORMACIÓN

Cuando la insuficiencia renal progresa, conviene informar:

- sobre las diferentes posibilidades: trasplante de riñón, hemodiálisis o diálisis peritoneal;
- sobre las modalidades de trasplante de riñón: trasplante con un riñón de donante vivo o con un riñón de donante fallecido.

### LA INFORMACIÓN IDEAL

Es esencial:

- informar mucho antes de la etapa de insuficiencia renal terminal;
- integrar la información como parte de un proceso de Educación Terapéutica.

## ¿Y EL TRASPLANTE PREVENTIVO, REALIZADO ANTES DE LA ETAPA DE DIÁLISIS?

Como la progresión hacia la insuficiencia renal terminal es lenta en la mayoría de estos pacientes jóvenes, la posibilidad de un trasplante preventivo es la mejor alternativa para controlar la insuficiencia renal terminal.

Esta posibilidad debe discutirse con la familia y el paciente. Pero sólo se puede ofrecer:

- si el paciente y su familia están preparados para el trasplante;
- si se identifica un donante vivo en la familia.

# ALGUNOS DATOS GENERALES DE LA DIÁLISIS

## ¿QUÉ ES LA DIÁLISIS?

La diálisis es una técnica de depuración que permite la eliminación de residuos y la eliminación de agua cuando los riñones ya no funcionan lo suficiente para cumplir esta función.

## ¿EN QUÉ SITUACIONES ESTÁ INDICADA LA DIÁLISIS?

La diálisis es el tratamiento sustitutivo de primera línea en las siguientes situaciones:

- el paciente se encuentra en insuficiencia renal terminal cuando se realiza el diagnóstico;
- la rápida progresión hacia la insuficiencia renal terminal no permite realizar un trasplante preventivo;
- el trasplante no se puede realizar si el niño tiene menos de 2 años y su peso es inferior a 10 kilogramos;
- el paciente rechaza un trasplante;
- han aparecido problemas psiquiátricos.

## ¿QUÉ MODALIDAD DE DIÁLISIS ELEGIR?

Se pueden ofrecer dos modalidades de diálisis: diálisis peritoneal y hemodiálisis. Cada una tiene ventajas y desventajas.

Una discusión previa del equipo médico con los padres y el propio paciente permite proponer la técnica de diálisis más adecuada. Se informa a los padres y al paciente que la técnica de diálisis puede cambiar durante el seguimiento.

## EL TRATAMIENTO DE DIÁLISIS MÁS CORTO POSIBLE

Deben evitarse las complicaciones relacionadas con la insuficiencia renal terminal. Se debe ofrecer un trasplante de riñón lo antes posible.

## DIÁLISIS EN UNA FAMILIA

Independientemente de la modalidad elegida, dializar a un paciente joven alterará la dinámica familiar.

Cualquiera que sea el tipo de diálisis:

1. Se deben continuar los tratamientos actuales<sup>48</sup>:

- tratamiento y cuidado de la anemia;
- tratamiento y cuidado del daño óseo y mineral;
- tratamiento y cuidado del crecimiento y desórdenes nutricionales;
- tratamiento y cuidado de enfermedades cardiovasculares;
- seguimiento de la ingesta de alimentos.

2. Se continúa el tratamiento con hormona de crecimiento<sup>49</sup>.

Este tratamiento puede haberse implementado antes del inicio de la diálisis.

3. Continuación del programa de vacunación.

Vacunas que deben ponerse:

- las once vacunas recomendadas: difteria, tétanos, tos ferina (DTP), poliomielitis, infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatitis B, infecciones neumocócicas, infecciones invasivas por meningococo, sarampión, paperas, rubéola;
- y también el virus del papiloma, la varicela, el rotavirus y, en determinadas situaciones, la hepatitis A, tifoidea, influenza, rabia, encefalitis japonesa, encefalitis transmitida por garrapatas.

### **VACUNAS USANDO AGENTES INFECCIOSOS VIVOS ATENUADOS**

Deben realizarse antes del trasplante, porque están estrictamente contraindicadas si el paciente es trasplantado.

## **¿QUÉ HACER EN CASO DE UNA ENFERMEDAD INFECCIOSA INTERCURRENTE?**

Independientemente del tipo elegido, la diálisis nunca se debe suspender.

## **¿QUÉ PASA CON EL TRASPLANTE?**

### **¡HAY QUE TENER UN PROYECTO DE TRASPLANTE PARA EL FUTURO!**

Para cualquier paciente pediátrico que inicia diálisis se debe realizar un proyecto de trasplante de riñón a medio plazo.

48 Ver Capítulo: Cuidado y tratamiento, Nefronoptosis en un paciente joven.

49 Ver Anexos: Hormona del crecimiento en niños con insuficiencia renal crónica.

# DIÁLISIS PERITONEAL

Por razones técnicas o prácticas se prefiere la diálisis peritoneal:

- en lactantes cuyo peso es inferior a 10 a 15 kilogramos, siendo difícil implementar la hemodiálisis en estos niños de bajo peso;
- en pacientes jóvenes cuyo domicilio está muy alejado de un centro de hemodiálisis.

## Datos generales

El peritoneo es una membrana muy vascularizada que cubre los órganos del abdomen. Se utiliza como membrana de diálisis para garantizar la purificación de la sangre: la diálisis utiliza las propiedades filtrantes naturales del peritoneo.

La diálisis peritoneal es posible después de la colocación de un catéter permanente (tubo flexible y estéril) en el abdomen. Este se coloca quirúrgicamente bajo anestesia general durante una breve hospitalización. Después de la cicatrización, que a menudo requiere un periodo de un mes, se puede utilizar el catéter.

El líquido de diálisis, o dializado, se inyecta en la cavidad peritoneal mediante este catéter. Entra en contacto con la sangre a través del peritoneo. Las pequeñas moléculas que se encuentran en la sangre se distribuyen desde áreas de alta concentración a áreas de menor concentración. El dializado se deja en la cavidad peritoneal durante un tiempo de contacto llamado estasis, durante el cual las moléculas a purificar pasan al líquido. Una vez saturado se escurre y luego se vacía. Todos los pasos (infusión, estasis, drenaje) forman un intercambio.

Existen dos modalidades de diálisis peritoneal que se diferencian en la forma de realizar los intercambios, pero ambas son diarias y requieren entrenamiento de los padres.

### DIÁLISIS PERITONEAL AUTOMATIZADA

Son los padres quienes realizan la conexión por la noche antes de acostarse y la desconectan por la mañana. La calidad de las sesiones de diálisis en casa se controla de forma remota mediante un sistema de seguimiento, gestión de datos recopilados automáticamente por software asignado.

Los intercambios, garantizados por un dispositivo automático o cicladora, se realizan entre la sangre y el líquido de diálisis, a través de los vasos del peritoneo, durante el sueño. La cicladora calcula las cantidades de solución inyectada y luego de dializado drenado, sincroniza los intercambios y controla la duración y el progreso del tratamiento.

Los desechos y el agua, que deben ser eliminados, pasan de la sangre al líquido de diálisis a través del peritoneo; se eliminan al escurrir el líquido.

Se realizan varios ciclos de diálisis. Cada ciclo incluye:

- Un tiempo de infusión correspondiente a la introducción del líquido en la cavidad abdominal; su duración ronda los diez minutos.
- Un tiempo de estasis correspondiente al tiempo que el líquido permanece en el abdomen. Se producen intercambios entre la sangre que circula por el peritoneo y el líquido de diálisis (purificación de la sangre); esta duración es de aproximadamente 8 a 10 horas.
- Un tiempo de drenaje; este es el período de evacuación del líquido de diálisis cargado de desechos; su duración es de 20 a 30 minutos.

El exceso de agua acumulado entre las sesiones de diálisis se puede eliminar mediante un proceso, llamado ultrafiltración, durante la sesión.

Pero en un paciente que padece nefronoptosis, la diuresis (volumen urinario) permanece conservada durante mucho tiempo, incluso excesiva. Esto está relacionado con la incapacidad de los riñones para reabsorber agua y por tanto de concentrar la orina. Es posible no realizar ultrafiltración durante la sesión si no hay signos de sobrecarga hídrica y se mantiene la diuresis.

### **¿QUÉ PASA CON LA DIÁLISIS MANUAL?**

Es raro en pediatría<sup>50</sup>, excepto en casos de situación aguda, una peritonitis, por ejemplo.

### **CONSULTAS HOSPITALARIAS**

Son frecuentes al principio, aproximadamente una vez por semana, y luego se vuelven menos frecuentes a medida que pasa el tiempo.

### **¿QUÉ SUCEDE CUANDO EL PACIENTE ES TRASPLANTADO?**

El catéter de diálisis se puede retirar un mes después del trasplante.

## Ventajas y desventajas de la diálisis peritoneal

La diálisis peritoneal es necesaria todos los días.

### **DIÁLISIS DOMICILIARIA**

La técnica requiere una formación previa de los padres. Esta capacitación es brindada por el equipo médico de Nefrología Pediátrica. Cuando el equipo juzgue que el padre o la madre están listos, se puede considerar regresar a casa. La diálisis peritoneal permite una vida familiar y social casi normal, respetando los ritmos familiares.

---

<sup>50</sup> La diálisis manual se practica en los países en desarrollo.

## EL NIÑO SE DIALIZA EN SU HABITACIÓN MIENTRAS DUERME

La diálisis nocturna permite:

- que los niños pequeños estén en casa, rodeados de sus padres;
- que los pacientes jóvenes sigan un plan de estudios escolar.

Pero la dinámica familiar se ve alterada. La enfermedad del niño trae a casa una parte del mundo médico. La asistencia de una enfermera puede ser necesaria. Y las actividades acuáticas y los deportes violentos (raros en niños pequeños) están prohibidos.

## DIETA

La dieta es flexible, pero debe ser definida con precisión por el equipo de dietética. Como la depuración es diaria, las restricciones dietéticas son menos importantes que en un paciente en hemodiálisis. La parte principal de los cuidados será el control de la ingesta de sodio, así como un seguimiento nutricional periódico para evitar o compensar la desnutrición.

El consumo de sal debe ser en promedio de 4 a 6 gramos por día. Se limita o incluso se elimina la sal de mesa en la cocina y en la mesa, así como en alimentos salados como embutidos, pan, quesos, mariscos, etc. Se pueden administrar equivalentes de sal a los pacientes para controlar su ingesta.

Se introduce una dieta hipercalórica.

Pero los problemas nutricionales son comunes en los niños pequeños<sup>51</sup>. Lograr un crecimiento y un estado nutricional satisfactorios es una cuestión esencial.

## ¿CUÁLES SON LOS RIESGOS?

La principal complicación de la diálisis peritoneal es la peritonitis, es decir, la infección de la cavidad peritoneal.

Su aparición requiere el establecimiento rápido y prolongado de un tratamiento antibiótico oral e intraperitoneal, una modificación del programa de diálisis en el período agudo, requiriendo en ocasiones diálisis manual.

## ¡PRECAUCIONES FUNDAMENTALES DE HIGIENE!

Son:

- instrucciones asépticas al insertar el catéter;
- rigurosas instrucciones de desinfección y asepsia durante las sesiones.

51 Ver Capítulo: Nefronoptosis infantil. Aspectos clínicos. Cuidado y tratamiento.

Con el tiempo, el peritoneo puede perder su eficacia, lo que obliga a suspender la diálisis. Ciertos factores, como la aparición de peritonitis, pueden hacer que el peritoneo sea menos permeable. No existen reglas que fijen la duración de la diálisis peritoneal, pero en una situación de tratamiento no óptimo, conviene pasar a la hemodiálisis.

## HEMODIÁLISIS

### Datos generales

#### **PRIMERO, SE CREA UN ACCESO VASCULAR**

Dado que la hemodiálisis tiene como objetivo depurar la sangre del paciente, es necesario crear una vía de acceso a la sangre que permita realizar las sesiones de diálisis de forma fiable y duradera, ya que el tratamiento se repite con mucha frecuencia. Es decir, sin un acceso vascular seguro y de buena calidad no es posible ningún tratamiento, ya que el flujo es el factor limitante pero imprescindible en la diálisis.

El abordaje vascular permite acceder periódicamente a la sangre del paciente, con el fin de establecer una circulación sanguínea extracorpórea que circulará dentro del dializador donde se producirán los intercambios entre plasma y dializado (depuración de toxinas urémicas, eliminación del exceso de agua, aporte de iones, etc.). Luego, la sangre purificada se devolverá al paciente.

La hemodiálisis requiere un acceso vascular para proporcionar suficiente flujo sanguíneo, lo que requiere:

- O la creación de una fístula arteriovenosa (FAV) (a menudo en el antebrazo). Las venas del antebrazo y la parte superior del brazo no tienen suficiente flujo para permitir la diálisis. Se crea una comunicación quirúrgicamente conectando una arteria y una vena en el brazo durante un breve procedimiento bajo anestesia.

La vena se vuelve fácilmente accesible; su calibre aumenta y se hace visible debajo de la piel, lo que facilitará la punción y bombeo de una cantidad suficiente de sangre. Es deseable que la fístula se realice en el brazo no dominante, el menos utilizado en la vida cotidiana (brazo izquierdo en personas diestras y viceversa).

Por lo general, requiere un mes (a veces más) para desarrollarse adecuadamente antes de poder perforarlo. Por este motivo hay que anticipar su preparación. Puede permanecer en su lugar durante varios años.

- O la instalación de un catéter central de doble vía, es decir, compuesto por dos tubos flexibles, uno que permite extraer sangre y otro que la devuelve.

Este catéter central lo suele colocar un cirujano, porque suele ser un «catéter de larga duración». Con mayor frecuencia se inserta en la vena yugular (derecha o izquierda) ubicada en el cuello.

Cuando la diálisis está indicada muy rápidamente, en ausencia de un abordaje, el anestesiólogo o el nefropediatra pueden colocar urgentemente un «catéter de corta duración» temporal, a menudo en una vena yugular, rara vez en una vena femoral (a nivel de la ingle).

## LA TÉCNICA

La hemodiálisis se realiza en un «generador de diálisis». La sangre recogida pasa por un filtro donde se purifica.

El generador de hemodiálisis permite recoger, purificar e introducir de nuevo la sangre. También produce el dializado: este líquido está compuesto de agua pura a la que se le añaden ciertos minerales de los que el organismo no puede prescindir (como el sodio y el calcio) en concentraciones precisas. Por último, el generador garantiza el buen desarrollo de la sesión de diálisis y controla los parámetros: la conformidad a las prescripciones médicas, la calidad del dializado (mantenimiento de una temperatura de 37°C, la ausencia de aire, el ajuste de la concentración de electrolitos), el seguimiento del paciente (pérdida de peso, presión arterial y venosa, la prevención de hipotensión intradialítica, etc.), la administración de anticoagulantes, etc.

El volumen de agua a eliminar (o «volumen de ultrafiltración») durante la sesión de diálisis se determina en cada sesión: depende del aumento de peso entre dos sesiones de diálisis.

### ¿DÓNDE SE LLEVAN A CABO LAS SESIONES?

En pediatría, la hemodiálisis sólo se puede realizar en centros especializados para niños en los hospitales.

Las sesiones generalmente se realizan 3 veces por semana. Cada sesión tiene una duración aproximada de 4 horas.

### ¿QUÉ SUCEDE CUANDO EL PACIENTE ESTE TRASPLANTADO?

La fístula arteriovenosa suele dejarse colocada durante el primer año del trasplante. Luego se puede cerrar quirúrgicamente.

El catéter central suele retirarse un mes después del trasplante.

## DIETA Y BEBIDAS

### LOS CONTROLES

La ingesta de sal es limitada para prevenir la aparición de presión arterial alta. Se controlan los aportes de potasio y fósforo.

La ingesta de líquidos se puede controlar según la diuresis residual.

Los dietistas ayudan a convertir las prescripciones en menús.

Para cada paciente joven, tras un estudio dietético preliminar, los dietistas proporcionan una distribución de alimentos personalizada con frecuencias y cantidades que deben respetarse.

- El control de sal<sup>52</sup> se consigue limitando el uso de sal de mesa en la cocina y en la mesa, así como controlando el consumo de alimentos salados como embutidos, quesos, pan, galletas, platos preparados, conservas, etc. De media, el consumo de sal debe ser de 4 a 6 gramos por día.
- Para controlar la ingesta de potasio, se prohibirán ciertos alimentos muy ricos: chocolate, plátano, frutos secos, verduras secas, etc. Pero al inicio de la diálisis se pueden consumir alimentos ricos en potasio, en particular chocolate, plátanos, etc. ya que el potasio se filtra al final de la sesión.
- Limitando la ingesta de carne, pescado, huevos y productos lácteos, se puede controlar la ingesta de proteínas y fósforo.

## Vida cotidiana

### ¿LAS ACTIVIDADES DEPORTIVAS?

Se pueden continuar, pero hay que adaptarlas al nivel de fatiga del niño.

### ¿DUCHA, BAÑO Y DEPORTES ACUÁTICOS?

El catéter venoso central los prohíbe. Se autorizan cuando la diálisis se realiza con fístula arteriovenosa.

### ESCOLARIDAD

La escuela en el hospital le permite continuar su educación. Se puede ofrecer una organización pedagógica.

Dependiendo de la fatiga y de la duración del viaje entre el hospital y la escuela, el niño puede estar en la escuela medio día los días de diálisis y todo el día los demás días.

<sup>52</sup> Ver Tablas dietéticas: Contenido de sal de los alimentos. Equivalente de sal para comidas en días de fiesta.

## El temor a complicaciones

### COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA DIÁLISIS EN SÍ

Esto implica principalmente la aparición de hipotensión arterial, rara vez convulsiones. Estas complicaciones se producen durante la sesión. Se pueden prevenir modificando el flujo de diálisis o ajustando el «peso seco» (el peso ideal a alcanzar al final de la sesión, asignado por el nefrólogo).

### COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL ABORDAJE VASCULAR

Pueden ocurrir varios tipos:

- La trombosis (coágulo de sangre que bloquea el paso de la sangre) y/o la infección del catéter son complicaciones bastante comunes. Con mayor frecuencia requieren anticoagulación prolongada, terapia con antibióticos intravenosos y extracción del catéter infectado.
- Estenosis (estrechamiento) y trombosis de la fístula. La trombosis requiere tratamiento de emergencia porque la fístula trombosada ya no se puede utilizar. A menudo complica una estenosis preexistente. Es necesario un procedimiento endovascular: ya sea extirpación del coágulo (trombectomía) en caso de trombosis y dilatación, o dilatación y colocación de un stent (un dispositivo que mantiene abierta la arteria) en caso de estenosis.

### ¿CÓMO EVITAR ESTAS COMPLICACIONES?

La fístula debe ser monitorizada mediante ecografía Doppler:

- sistemáticamente al menos dos veces al año;
- ante cualquier signo anormal.

## VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE CADA TÉCNICA

	Diálisis peritoneal	Hemodiálisis
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dieta menos estricta.</li><li>• Sesiones de diálisis a domicilio.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 3 sesiones de 4 horas semanales.</li><li>• Ausencia de atención domiciliaria y distinción entre atención hospitalaria y domiciliaria.</li><li>• Continuación posible durante años.</li></ul>
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Almacenamiento de equipos del hogar.</li><li>• Se requiere educación de los padres.</li><li>• Riesgo de peritonitis.</li><li>• Diálisis todas las noches.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dieta más estricta entre sesiones y a veces limitación de bebidas.</li><li>• Abordaje vascular.</li><li>• Múltiples hospitalizaciones.</li><li>• Viaje hogar-hospital más o menos largo.</li></ul>

# TRASPLANTE RENAL

El trasplante de riñón implica trasplantar un riñón funcional, tomado de un donante, a un paciente cuyos riñones son insuficientes. Este riñón trasplantado asume no sólo funciones de purificación, sino también funciones de regulación de la presión arterial, síntesis de hormonas, mantenimiento del equilibrio hídrico.

La supervivencia de los pacientes y de los órganos trasplantados ha mejorado considerablemente gracias a los avances en el manejo de estos pacientes jóvenes y a los nuevos tratamientos inmunosupresores que han reducido la frecuencia y gravedad de los rechazos.

Ya sea que consideremos la supervivencia o la calidad de vida, el trasplante de riñón es el tratamiento de reemplazo renal de elección.

## TENER UNA AUTONOMÍA NOTABLE

Un trasplante exitoso le permite llevar una vida normal, además de tomar medicamentos diarios y realizar consultas periódicas.

Sin embargo, el trasplante no debe considerarse como una cura completa, sino más bien como un tratamiento a largo plazo.

## ¿SIEMPRE ES POSIBLE EL TRASPLANTE DE RIÑÓN?

No se puede proponer como primera intención en:

- Pacientes muy jóvenes, cuyo peso es inferior a 10 kilogramos, lo que corresponde a una edad de aproximadamente 2 años debido a limitaciones técnicas. El trasplante de riñón se podría proponer como segunda opción.
- En caso de negativa: algunos pacientes no desean ser trasplantados inmediatamente y prefieren pasar por un período de diálisis.

## ES NECESARIO PROPORCIONAR INFORMACIÓN SOBRE SUS VENTAJAS Y LIMITACIONES

Esta información se proporciona lo antes posible tanto a los padres como al paciente, cuando el paciente tiene la edad suficiente para comprenderla, mediante documentos explicativos. Los cuidadores tienen un papel educativo terapéutico<sup>53</sup> cuyo objetivo es prevenir el riesgo de disfunción del órgano trasplantado e identificar los problemas que irán surgiendo con el paso de los años. Entre estos problemas, debe explicarse cuidadosamente el riesgo de que se produzca un rechazo. Los padres y los pacientes deben comprender que el trasplante requiere:

<sup>53</sup> Los diferentes equipos utilizan documentos, como libros, vídeos, juegos, muñecos, adaptados a la edad del niño.

- la necesidad de tratamiento inmunosupresor mientras el órgano injertado funcione;
- seguimiento médico periódico para detectar rápidamente complicaciones que puedan ser perjudiciales para el paciente y para el riñón trasplantado;
- análisis de sangre frecuentes para detectar rápidamente anomalías en la función del injerto, que a veces se deben al rechazo de este.

### ES NECESARIO EL ACUERDO DE TODA LA FAMILIA

Ante cualquier proyecto de trasplante, el paciente y su familia deben expresar su conformidad.

## ¿Quién «dona» el riñón que será trasplantado?

Se deben discutir dos posibilidades con la familia y el paciente:

- trasplante de riñón de un donante fallecido;
- trasplante de riñón de un donante vivo.

En España, los procedimientos para ambas posibilidades están muy regulados legalmente<sup>54</sup>.

### TRASPLANTE DE RIÑÓN PREVISTO DE UN DONANTE FALLECIDO, ANÓNIMO

Este es el método de trasplante más común en España cuando el paciente es adulto, es decir mayor de 18 años. El riñón se extrae de una persona con muerte cerebral. El trasplante se realiza en las horas siguientes a la extirpación del riñón. Este es un trasplante que se realiza cuando procede, sin cita previa.

### CONSIDERAR TRASPLANTE DE RIÑÓN DE DONANTE VIVO

Este es el método de trasplante más común en Francia cuando el paciente es un niño. Los niños que pesen más de 10 kilogramos podrían recibir un riñón de adulto. La donación de un riñón sólo puede realizarse en un individuo adulto.

Como permite la ley en España, el donante de riñón, si goza de buena salud, puede ser un miembro adulto de la familia: hablamos de un «donante vivo emparentado».

<sup>54</sup> Consulte el folleto de AIRG. Marco legal para el trasplante de riñón en Francia, publicado en 2019.

Cuando se trata de un niño con insuficiencia renal terminal, la mayoría de las donaciones de riñón las realiza uno de los padres, el padre o la madre. Pero también pueden ser donantes otros miembros de la familia, si son adultos.

Los hermanos y hermanas no afectados, a menudo menores de 18 años, no pueden ser donantes, pero pueden ofrecerse más adelante si es necesario un nuevo trasplante.

### **Particularidades de la donación de riñón con donante vivo emparentado**

Al ser la nefronoptosis una enfermedad autosómica recesiva, el padre y la madre son ambos portadores de una de las variaciones patogénicas que afectan a uno de los genes implicados en la aparición de la enfermedad.

Asimismo, si un hermano o hermana (adulto) se presenta, es posible que también sea portador de una variación patogénica. Esta situación genética no contraindica la donación renal intrafamiliar.

### **¿Y LA COMPATIBILIDAD EN EL SISTEMA SANGUÍNEO ABO?**

El donante debe ser compatible en el sistema de grupo sanguíneo ABO con el receptor.

El trasplante con incompatibilidad de grupo sanguíneo entre donante y receptor ya es posible, pero requiere tratamientos adicionales, tanto técnicos como de inmunosupresión. Hasta la fecha, hay muy poca experiencia en pediatría<sup>55</sup>.

### **¿Y LA COMPATIBILIDAD EN EL SISTEMA HLA?**

#### **EL SISTEMA HLA**

El sistema HLA permite al cuerpo reconocer «lo que es de uno» y «lo que no lo es». Desempeña un papel fundamental en la tolerancia al trasplante. En ausencia de tratamiento inmunosupresor, provoca una reacción inmunológica que conduce al rechazo del órgano trasplantado.

El *cross-match* es una prueba que compara los linfocitos (una variedad de glóbulos blancos que desempeñan un papel esencial en las defensas del organismo) del futuro donante con el suero del receptor.

Una prueba cruzada positiva provoca la destrucción de los linfocitos del donante: indica la presencia en el receptor de anticuerpos anti-HLA dirigidos contra el donante.

<sup>55</sup> El trasplante incompatible ABO es posible en niños en España.

## YA SEA QUE EL DONANTE ESTÉ VIVO O FALLECIDO, LA COMPATIBILIDAD CRUZADA ES ESENCIAL

Una prueba cruzada positiva contraindica el trasplante con el presunto donante. Si las pruebas cruzadas son negativas, se puede realizar el trasplante, obviamente en ausencia de otras contraindicaciones.

## Preparar al paciente receptor

En una etapa avanzada (etapa 4 o más) de insuficiencia renal crónica, cuando el aclaramiento de creatinina del paciente está entre 20 y 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, se realiza la evaluación previa al trasplante. Esta valoración, realizada por el equipo médico, incluye:

- Determinación del grupo sanguíneo ABO.
- Tipificación HLA y prueba de anticuerpos anti-HLA.
- Una evaluación cardiovascular completa que incluye:
  - Verificación de la permeabilidad de los ejes vasculares mediante ecografía Doppler (exámenes destinados a observar la circulación sanguínea) de los vasos arteriales y venosos de miembros inferiores y del cuello.
  - En caso de un segundo trasplante o en receptores de mayor edad en los que es necesario buscar calcificaciones vasculares, un angio-TAC (examen que visualiza los vasos sanguíneos tras la inyección de un medio de contraste opaco a los rayos X), si el paciente está en diálisis o un TAC sin inyección de contraste, si el paciente aún no está en diálisis.
- Una evaluación infecciosa que incluya:
  - La búsqueda de sitios infecciosos profundos mediante una ecografía abdominal, una radiografía de tórax, una consulta con el dentista con panorámica dental si es necesario y un TAC de los senos nasales a partir de los 10 años.
  - La búsqueda de anticuerpos específicos de enfermedades infecciosas. Su presencia significa que el paciente ya ha padecido la enfermedad o ha sido vacunado. Se trata principalmente de serologías virales (VEB o virus de Epstein-Barr, CMV o citomegalovirus, VZV o virus de la varicela-zóster, virus de la hepatitis B y C) y también serologías parasitarias como la toxoplasmosis.
  - El registro de enfermedades infantiles, en particular la varicela. Se recomienda la vacunación contra la varicela antes del trasplante en ausencia de anticuerpos.
  - Verificación de las vacunas del paciente las cuales deben estar al día. Para estar protegidos, los pacientes deben haber recibido las vacunas recomendadas para su edad, con el número adecuado de inyecciones. De lo contrario, habrá que ponerse al día con el calendario de vacunación. La vacunación contra el COVID-19 deberá realizarse si el niño tiene más de 6 meses.

Se recomiendan encarecidamente determinadas vacunas, no obligatorias, en particular contra el neumococo, el virus del papiloma (para niñas y niños), contra serotipos raros de meningococos y contra la gripe, tan pronto como la vacuna esté disponible dentro del año.

### ¿DESPUÉS DE QUÉ PLAZO SE PUEDE REALIZAR UN TRASPLANTE SI ES NECESARIA LA VACUNACIÓN?

El trasplante está contraindicado:

- al menos durante un mes si es vacuna viva: sarampión, paperas, rubéola, varicela, fiebre amarilla.

-Comprobar sistemáticamente el estado de vacunación de quienes le rodean: el de padres y abuelos, así como el de hermanos y hermanas.

En ausencia de vacunación, las personas cercanas deben vacunarse lo más rápidamente posible para garantizar una protección óptima del paciente trasplantado. Se trata especialmente de las vacunas contra la varicela, el sarampión, la gripe y la hepatitis B. Y, más recientemente, contra el Covid-19.

-Buscar anomalías de trastornos de coagulación de sangre que comprendan:

- una evaluación de hemostasia;
- un análisis de plaquetas.

En el caso de la historia tromboembólica (formación de coágulos de sangre), ya sea personal o familiar, se llevará a cabo una evaluación más completa.

-Buscar una posible contraindicación al trasplante.

-Realizar una evaluación psicológica. Su propósito es verificar la adhesión del paciente al injerto, en particular en caso de una donación de donante vivo y la adhesión al tratamiento.

## LA VALORACIÓN QUIRÚRGICA

Se discute la posibilidad de una nefrectomía, es decir, la extirpación de un riñón (o más raramente ambos riñones).

### ¿En qué circunstancias se habla de una nefrectomía?

- Si la diuresis es importante (poliuria), para poder controlar de forma óptima la reanudación de la diuresis del propio injerto en el periodo post trasplante. En caso de poliuria persistente después del trasplante, puede existir riesgo de deshidratación crónica.
- Si hay hipertensión arterial no controlada o mal controlada bajo tratamiento farmacológico. Este es un fenómeno excepcional en la nefronoptosis juvenil, pero a veces puede observarse en la forma infantil.

- Si los riñones son grandes (nefromegalia), ocurrencia poco común en la nefroptosis, pero que a veces se puede observar en la forma infantil.

### **¿CUÁNDO REALIZAR LA NEFRECTOMÍA?**

Para cada paciente, la fecha se analiza con el cirujano del equipo de trasplante.

Puede tener lugar:

- antes de la inscripción en la lista de espera;
- el día del trasplante.

### **¿Con qué técnica quirúrgica?**

La nefrectomía se puede realizar mediante laparoscopia (una pequeña incisión que permite introducir instrumentos quirúrgicos e instrumentos ópticos), o mediante cirugía abierta clásica después de una lumbotomía (incisión quirúrgica de la región lumbar).

Si se realiza en el momento del trasplante, el abordaje utilizado suele ser el mismo que el utilizado para el trasplante, pero esta elección queda a criterio del cirujano.

## Registrar al paciente receptor en la lista de espera

### **¿CUÁNDO REGISTRAR AL PACIENTE?**

Tanto si se prevé un trasplante a partir de un injerto de donante fallecido como de donante vivo, el paciente receptor debe estar inscrito en la lista de espera. El paciente está inscrito cuando la situación clínica es estable y bajo control. El registro lo realiza un equipo médico-quirúrgico de trasplante multidisciplinario autorizado.

### **El tiempo de espera antes del trasplante si es donante fallecido**

Esta duración puede ser larga. Ella depende:

- del número limitado de injertos disponibles en España;
- del número de pacientes registrados en la lista;
- de los factores biológicos específicos de cada paciente, que dependen de la compatibilidad entre el donante y el receptor;
- de la edad del destinatario.

### PRIORIDAD PEDIÁTRICA

Los receptores menores de 18 años se pueden beneficiar de un acceso prioritario al trasplante en comparación con los adultos.

Para ellos, esta regla reduce significativamente el tiempo de espera.

## ¿Cuáles son los pasos en el caso de un proyecto de trasplante con donante vivo?

### LA VALORACIÓN PRELIMINAR DEL PRESUNTO DONANTE

Una evaluación muy completa comprueba:

- el buen estado de salud del donante;
- la ausencia de contraindicaciones médicas para la donación;
- y recientemente vacunación contra Covid-19.

### ESTA EVALUACIÓN INCLUYE

- Determinación del grupo sanguíneo para comprobar la compatibilidad con el receptor en los grupos sanguíneos ABO;
- una evaluación biológica completa normal con un estudio de la función renal;
- imágenes que verifican que ambos riñones son normales mediante:
  - una ecografía renal que estudia el tamaño y la diferenciación entre la corteza y la médula de los riñones;
  - Angio-TAC renal que controla la permeabilidad de los ejes vasculares;
  - una exploración renal que compruebe la función separada de cada uno de los dos riñones;
- la búsqueda de factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia (perfil lipídico anormal marcado por colesterol y triglicéridos elevados), tabaquismo;
- determinación de grupos HLA mediante prueba de compatibilidad donante/receptor mediante compatibilidad cruzada;
- una evaluación psicológica.

### EL ACUERDO DEL CANDIDATO CON LA DONACIÓN

En España, el proceso está muy regulado legalmente y se prepara con mucha antelación. El acuerdo se alcanza después de un largo proceso en el que participaron nefrólogos, psicólogos y posiblemente genetistas.

El candidato a donación deberá recibir información detallada sobre los riesgos que corre. El donante, el paciente receptor y la familia deben estar de acuerdo.

Es necesario tomarse el tiempo necesario para prepararse para este trasplante. El donante puede revocar su decisión en cualquier momento.

## **EL CAMINO ADMINISTRATIVO DEL DONANTE**

El candidato a donación deberá expresar su consentimiento ante un magistrado. La solicitud se presenta ante la autoridad de un «Comité de Ética» para la donación de riñón que verifica la correcta comprensión de la información sobre:

- los riesgos incurridos;
- las consecuencias físicas o psicológicas de la extirpación de un riñón;
- posibles repercusiones en la vida personal, familiar y profesional.

El Comité garantiza que el donante sea libre de tomar su decisión.

Cuando el donante es el progenitor (el padre o la madre) del receptor, este es donante por principio: el dictamen del Comité tiene carácter meramente consultivo. Pero para todos los demás vínculos familiares se requiere la autorización del Comité. Luego, el Comité emite una autorización o denegación de la extracción de órganos.

## ¿Cómo organizar el trasplante?

### **EN CASO DE TRASPLANTE DE RIÑÓN CON DONANTE VIVO EMPARENTADO**

La fecha del trasplante está programada. La prueba cruzada, que comprueba la compatibilidad entre el donante y el receptor, se realiza varias semanas antes del trasplante.

El tiempo de isquemia fría, es decir el tiempo entre la extracción del riñón del donante y el trasplante, es muy reducido, o casi nulo (donante y receptor pueden estar en dos quirófanos contiguos).

### **EN CASO DE TRASPLANTE DE RIÑÓN CON DONANTE FALLECIDO<sup>56</sup>**

#### **Distribución de órganos**

La Organización Nacional de Trasplante (ONT) garantiza la distribución y asignación de órganos en España. Esta distribución se organiza según reglas estrictas definidas por los textos legislativos.

Tiene en cuenta diferentes criterios:

- La edad del destinatario.

---

<sup>56</sup> En España, la ley indica que todo individuo se presume donante de órganos y tejidos, a menos que haya manifestado expresamente su negativa a serlo. Sin embargo, antes de cualquier extirpación, se busca la voluntad del difunto a través del testimonio de sus seres queridos, con el fin de verificar si no se oponía a la donación. Si la persona fallecida es menor de edad, la extracción de órganos o tejidos sólo podrá realizarse con la condición de que cada uno de los titulares de la patria potestad o del tutor consienta por escrito.

- La duración de la espera en la lista de espera.
- La duración del tratamiento de diálisis.
- Compatibilidad HLA entre donante y receptor.
- Tiempo de viaje entre el centro de recolección de órganos y el lugar de trasplante. En efecto, la distancia a recorrer para el injerto debe reducirse al máximo (entre el centro de recogida y el centro hospitalario del paciente receptor) para preservar su calidad y optimizar el éxito del trasplante. El tiempo de isquemia fría debe ser inferior a 24 horas.
- El estado de vacunación del donante es solicitado por la ONT. La solicitud también incluye una prueba de detección del genoma del virus SARS-Cov-2 mediante PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) realizada al donante en cuidados intensivos.

### **Compatibilidad cruzada y aceptación del injerto**

El trasplante en sí se realizará tras una evaluación completa, realizada de forma urgente, que incluya una verificación de la negatividad del cruce, confirmando la compatibilidad entre donante y receptor. El trasplante se organiza tras la aceptación del órgano por parte del equipo de trasplante. Si la prueba cruzada es positiva, el trasplante no se realiza. El órgano se ofrece a otro receptor.

## El trasplante en sí

### **EL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO**

El procedimiento lo realiza un equipo cualificado para el trasplante.

El cirujano implanta el riñón en una ubicación distinta a la de los riñones nativos, con mayor frecuencia en la parte lateral inferior del abdomen, a menudo a la derecha. La arteria, la vena y el uréter del riñón trasplantado están conectados a los vasos sanguíneos y a la vejiga del receptor, respectivamente.

El injerto asume una función a veces de forma inmediata, a veces de forma retardada.

### **MONITOREO POSTOPERATORIO**

Se lleva un control muy de cerca, lo que permite:

- evitar ciertas complicaciones tempranas, en particular las trombosis, más frecuentes en los receptores niños pequeños;
- adaptar mejor los tratamientos.

En los primeros días, en ocasiones son necesarias algunas sesiones de hemodiálisis mientras se espera que el riñón sea funcional.

## **INICIAR TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR**

Justo antes del trasplante, el paciente recibe un tratamiento inmunosupresor, llamado inducción. Tras el trasplante se continúa con el tratamiento inmunosupresor, conocido como tratamiento de mantenimiento.

## **DURACIÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN**

Por lo general, es de 10 días a 3 semanas.

# Resultados globales

### **¿LA NEFRONOPTISIS REAPARECE TRAS EL TRASPLANTE?**

No. La nefronoptisis, una enfermedad genética autosómica recesiva, no aparece tras el trasplante.

## **SUPERVIVENCIA DEL ÓRGANO INJERTADO**

Este es el tiempo que dura la función del riñón trasplantado. Muchos factores influyen en esta duración:

- algunos están vinculados al donante (vivo o fallecido);
- otros están vinculados al receptor: receptor menor de 2 años, receptor inmunizado, segundo trasplante.

No es posible predecir la supervivencia individual del injerto de riñón. Por otro lado, el estudio de series de pacientes trasplantados permite valorar la supervivencia media de los injertos. Los resultados globales proporcionados por la ONT muestran una mejora en la tasa de supervivencia con el tiempo.

### **¿SON POSIBLES VARIOS TRASPLANTES SUCESIVOS?**

Sí claro. Si un trasplante falla, se puede considerar un segundo trasplante, a veces un tercero.

# El rechazo

## ¿POR QUÉ OCURRE EL RECHAZO?

En la mayoría de los casos, el riñón trasplantado proviene de un donante que no comparte todas las moléculas del grupo HLA con el receptor.

En caso de incompatibilidad, el sistema inmunológico del receptor tiende a rechazar el órgano trasplantado que se reconoce como diferente.

La consecuencia para el receptor es la necesidad absoluta de tomar diariamente, durante toda la vida, fármacos inmunosupresores destinados a prevenir el rechazo.

Por lo tanto, el trasplante de riñón requiere un tratamiento a largo plazo y de por vida, que requiere un cumplimiento muy estricto de los tratamientos prescritos y un seguimiento regular.

## ¿QUÉ SIGNIFICA EL TÉRMINO RECHAZO?

El rechazo se manifiesta por la aparición de lesiones del riñón trasplantado. Estas lesiones son causadas por la respuesta inmune del receptor contra el donante.

- Cuando el rechazo es agudo, estas lesiones ocurren rápidamente y la mayoría de las veces tienen un impacto inmediato en la función del injerto de riñón.
- Pero el daño al injerto puede ocurrir gradualmente, de manera más o menos insidiosa, en el contexto de un rechazo crónico. La disfunción del injerto puede ocurrir después de varios años.

## ¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS DE RECHAZO?

El rechazo involucra una variedad de glóbulos blancos, de los cuales hay dos tipos de linfocitos, los linfocitos T y los linfocitos B.

La identificación del mecanismo del rechazo sólo puede entenderse mediante la biopsia del injerto interpretada por los patólogos.

## BIOPSIA DE INJERTO DE EMERGENCIA

Ante signos sugestivos de rechazo se realiza de forma urgente una biopsia del injerto para confirmar el diagnóstico.

Permite distinguir los dos tipos de rechazo agudo:

- Rechazo mediado por células; esto es más común en el primer año después del trasplante.

Se caracteriza por la presencia de infiltrados, más o menos extensos, localizados en el intersticio y que contienen células mononucleares (linfocitos T). Estas mismas células se infiltran en el epitelio tubular (esto es tubulitis).

- Rechazo mediado por anticuerpos; está relacionado con el desarrollo de anticuerpos producidos por los linfocitos B y dirigidos contra las células del donante. Se diagnostica con mayor frecuencia por la presencia de infiltración de la luz de los capilares sanguíneos glomerulares por células polimorfonucleares y luego por células mononucleares. Esta infiltración se asocia con la presencia de depósitos anormales de proteínas (la fracción C4 del complemento) ubicados en los capilares peritubulares.

## ¿CUÁL ES EL RIESGO DE RECHAZO?

### ¿FACTORES DE RECHAZO?

El rechazo se ve favorecido por un mal cumplimiento. Pero puede ocurrir tras haber tomado el tratamiento inmunosupresor regularmente.

Este riesgo es mayor durante el primer año después del trasplante, pero persiste más allá de este tiempo.

En la mayoría de los casos, el rechazo se puede tratar eficazmente reajustando el tratamiento inmunosupresor. Pero a menudo requiere un tratamiento temporal específico.

### ¿LA APARICIÓN DEL RECHAZO SIGNIFICA EL FIN DEL TRASPLANTE?

No. Cuando se diagnostica rechazo, se aumentan las dosis de medicamentos inmunosupresores. Muy a menudo, estas adaptaciones terapéuticas, realizadas después de investigaciones y exploraciones adicionales específicas, permiten controlar el fenómeno del rechazo.

## Tratamiento inmunosupresor

Los medicamentos, llamados medicamentos contra el rechazo, son esenciales para la supervivencia del injerto. Si no se tomasen, el cuerpo del receptor rechazaría el órgano trasplantado en unas pocas semanas o meses, a veces en unos pocos días.

Los principios activos prescritos y las estrategias terapéuticas se comparten ampliamente, a menudo se discuten en reuniones científicas y difieren poco entre los equipos.

Aunque no existe un tratamiento inmunosupresor ideal. La elección de los medicamentos depende de:

- características del paciente;
- características del injerto;
- hábitos del equipo de trasplante.

Tratamiento antirrechazo:

- se inicia en las horas previas al trasplante;
- es muy intenso los primeros días, luego las dosis disminuyen;
- generalmente combina la toma de 2 o 3 medicamentos cuyo modo de acción es diferente, pero que tienen un efecto sinérgico con el objetivo de reducir el riesgo de rechazo, limitando al mismo tiempo los efectos secundarios.

En la mayoría de los casos, el tratamiento combina fármacos de diferentes clases terapéuticas: un «anticalcineurínico» (por ejemplo, ciclosporina<sup>57</sup> y tacrolimus<sup>58</sup>) y un «antimetabolito» (azatioprina<sup>59</sup>, micofenolato de mofetilo<sup>60</sup>, micofenolato de sodio<sup>61</sup>).

### ¿CUÁNDO TOMAR TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR?

Los medicamentos inmunosupresores deben tomarse todos los días a una hora fija.

### ¿SE DEBE TOMAR TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE POR VIDA?

Sí, pero disminuyen con el tiempo. Cuando los parámetros de seguimiento son satisfactorios y la función del injerto es buena, el nefrólogo puede reducir el tratamiento, sin interrumpirlo nunca.

### ¿QUÉ PASA CON LOS CORTICOSTEROIDES?

En la mayoría de los pacientes, los corticosteroides se prescriben durante los primeros meses después del trasplante. Aunque los protocolos difieren según los equipos. En ocasiones se pueden suspender los corticosteroides entre 3 y 6 meses después del trasplante, o incluso antes en ausencia de rechazo.

57 Sandimmun®, Neoral®.

58 Prograf®, Advagraf®, Modigraf®, Envarsus®.

59 Imurel®.

60 Cellcept®.

61 Myfortic®.

## ¿CUÁNDO SOSPECHAR UN RECHAZO AGUDO?

El riesgo de rechazo agudo es especialmente alto durante el primer año del trasplante, particularmente los primeros tres meses.

Se puede sospechar el rechazo:

- si la función renal se deteriora;
- si aparece presión arterial alta;
- si aparece proteinuria;
- ante un aumento del volumen del injerto, a veces duro a la palpación, asociado a dolor, fiebre, hematuria.

### ¿EN QUÉ CIRCUNSTANCIAS SE TEME UN RECHAZO AGUDO?

El rechazo se ve favorecido por la mala adherencia al tratamiento inmunosupresor. Aunque el rechazo agudo puede ocurrir incluso si se toma correctamente el tratamiento inmunosupresor.

## RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN DEL INJERTO

Depende de lo rápido que se haga el diagnóstico y de lo temprano que se administre el tratamiento inmunosupresor.

## Complicaciones relacionadas con el tratamiento inmunosupresor

El tratamiento inmunosupresor reduce las defensas del sistema inmunológico y debilita el organismo, que tiene más dificultades para defenderse.

Los equipos médicos también se centran en detectar la aparición de efectos secundarios que podrían presentarse con el aumento del tratamiento inmunosupresor.

### ¿QUÉ PRECAUCIONES SE DEBEN TOMAR?

Se debe explicar a la familia y al paciente joven las precauciones a tomar en lugares concurridos y reducidos, como en el transporte público.

Es fundamental hacerles entender que hay que tener precauciones con los animales. Es fundamental lavarse bien las manos después de acariciar a una mascota, especialmente si este animal tiene acceso al aire libre.

Es especialmente necesaria la precaución durante los primeros seis meses después del trasplante.

## EL RIESGO DE INFECCIONES

Las infecciones pueden ser causadas por virus, bacterias o parásitos. Los tratamientos inmunosupresores aumentan este riesgo al reducir las defensas inmunitarias y debilitar el organismo, que tiene más dificultades para defenderse. El riesgo es mayor al inicio del trasplante, porque la inmunosupresión es mayor.

Padres y pacientes deben aprender a conocer los riesgos de estas infecciones para poder consultar con el médico rápidamente en caso de fiebre o síntomas sospechosos. Requieren un diagnóstico rápido. Algunos se previenen con un tratamiento que se inicia al día siguiente del trasplante y se continúa después.

El nefrólogo trata rápidamente infecciones como la influenza o la infección por citomegalovirus (CMV). Estas enfermedades, comunes en la población general, pueden resultar difíciles de soportar para un paciente joven sometido a un tratamiento inmunosupresor.

## ¿Y LAS VACUNAS<sup>62</sup>?

### • Se pueden continuar las vacunaciones muertas (inactivadas)

Se trata de vacunas contra las siguientes enfermedades: difteria, tétanos, tos ferina, haemophilus influenza tipo B, hepatitis A, hepatitis B, neumococo, influenza, meningitis meningocócica, virus del papiloma humano, tifoidea. Si es necesario, se deben vacunar contra la encefalitis transmitida por garrapatas de Europa Central y la encefalitis japonesa.

### • Las vacunas que utilizan agentes vivos están contraindicadas

#### ESTÁN CONTRAINDICADAS DEBIDO AL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Estas vacunas (sarampión, paperas, fiebre amarilla, varicela, tuberculosis, poliomielitis oral, rotavirus) deben administrarse antes del trasplante.

### • El estado de vacunación de los seres más próximos

Debe verificarse y completarse lo más rápido posible para garantizar una protección óptima del paciente. Se trata, en particular, de la vacuna contra la varicela, el sarampión, la gripe y la hepatitis B y, más recientemente, contra la COVID-19.

<sup>62</sup> Ver Anexos: Vacunas obligatorias y vacunas recomendadas.

## **EL RIESGO RELACIONADO CON LA EXPOSICIÓN PROLONGADA AL SOL**

El tratamiento inmunosupresor aumenta el riesgo de tumores de piel. Este riesgo aumenta con el tiempo. Estos tumores de piel se detectan fácilmente mediante un examen dermatológico anual que permite un tratamiento precoz, es decir, la extirpación del tumor.

### **¡CUIDADO CON EL SOL!**

Los candidatos a trasplante y los pacientes trasplantados deben evitar la exposición prolongada al sol y tomar precauciones de protección (ropa, protector solar).

## **ADHERENCIA AL TRATAMIENTO**

### **ADHERENCIA DEL PACIENTE Y SU FAMILIA A LOS CUIDADOS TERAPÉUTICOS**

Es el principal factor que influye en la tasa de supervivencia del injerto renal en pediatría.

Para mejorarlo es necesaria una atención multidisciplinar que incluya nefrólogo, dietista, enfermeras de práctica avanzada y educación terapéutica, psicólogo, etc.

### **SESIONES DE EDUCACIÓN TERAPÉUTICA**

A menudo se ofrecen sesiones para mejorar el cumplimiento. Su objetivo es informar claramente a los pacientes sobre las particularidades del tratamiento inmunosupresor elegido, los efectos secundarios relacionados con los fármacos utilizados y el riesgo de rechazo del injerto si se interrumpe el tratamiento.

Estas sesiones permiten que los pacientes jóvenes a medida que crecen se vayan independizando paulatinamente para hacerse cargo de su tratamiento, seguimiento y posibles complicaciones.

## **Seguimiento clínico y biológico tras el trasplante**

Inicialmente el seguimiento se realiza en el centro que ha realizado el trasplante. Durante los primeros tres meses tras el trasplante el seguimiento mé-

dico es muy seguido, de 1 a 3 veces por semana. Luego, gradualmente se vuelve más espaciado.

Cuando la situación clínica es estable, las consultas hospitalarias se realizan cada 4 a 8 semanas, a veces alternando consultas en un hospital periférico dependiendo de la práctica de los equipos y si el domicilio del joven paciente está lejos del centro de trasplante.

### ¿CUÁNDO FINALIZA EL SEGUIMIENTO?

El seguimiento no cesa mientras el injerto sea funcional.

Pueden ser necesarias hospitalizaciones para revisar el tratamiento y el manejo de cualquier manifestación extrarrenal. No existe un protocolo nacional. Cada equipo tiene su propio seguimiento.

### SE DEBE CONTROLAR LA FUNCIÓN RENAL

El seguimiento se basa en:

- examen clínico;
- exámenes de imágenes periódicos del riñón trasplantado;
- vigilancia biológica.

### VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO DE LA CREATININA PLASMÁTICA

La creatinina plasmática aumenta en caso de rechazo. Por lo tanto, es necesario controlar estrechamente su nivel para detectar lo antes posible una reacción de rechazo.

### SE DEBE CONTROLAR EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Se requieren análisis de sangre periódicos para determinar la concentración de fármacos inmunosupresores. Es necesario mantener un nivel suficiente de estos medicamentos:

- si su concentración es demasiado baja, existe riesgo de rechazo del riñón trasplantado;
- si su concentración es demasiado alta, existe el riesgo de que se produzcan efectos secundarios.

Por ello, el tratamiento se adapta periódicamente a la situación de cada paciente. Tras un determinado tiempo del trasplante, será posible reducir la cantidad de medicamentos y sus dosis.

## ES FUNDAMENTAL LA TOMA REGULAR DE UN TRATAMIENTO ANTIRRECHAZO

Ayuda a prevenir la aparición de anticuerpos anti-HLA que complicarán futuros trasplantes.

Pueden aparecer anticuerpos anti-HLA contra el injerto con riesgo de rechazo humoral. La presencia de estos anticuerpos podría complicar un segundo o tercer trasplante, ya que muchos injertos pueden no ser compatibles.

## ¿QUÉ PASA CON LA BIOPSIA SISTEMÁTICA DEL RIÑÓN TRASPLANTADO?

Algunos equipos de trasplante realizan biopsias sistemáticas, en fechas específicas durante el primer año (por ejemplo, tres meses, seis meses, un año, cinco años después del trasplante) para conocer el estado del riñón injertado y comprobar si hay signos predictivos de rechazo que se detectan en el órgano injertado.

Ciertos rechazos, llamados histológicos subclínicos, se diagnostican mediante biopsias sistemáticas, aunque el paciente no presente ninguna anomalía clínica o biológica. En algunos pacientes, y aunque los primeros años sean exitosos, el tiempo actúa y poco a poco conduce a una «disfunción crónica del órgano injertado» que afecta a todos los elementos del tejido renal. Estas lesiones combinan fibrosis intersticial, atrofia de las trompas y lesiones de las arterias reduciendo la luz de sus vasos. Estas lesiones pueden llevar al paciente a recurrir nuevamente a la hemodiálisis. El rechazo crónico es común después de 10 a 15 años del trasplante.

Puede estar vinculado a:

- la aparición de varios rechazos agudos;
- toxicidad renal paradójica de ciertos fármacos inmunosupresores (como los anticalcineurínicos);
- la presencia de rechazo humoral crónico.

## EL CRECIMIENTO DEBE LLEVAR UN SEGUIMIENTO MÉDICO

Aunque el crecimiento de la estatura mejora en la mayoría de los niños después de un trasplante exitoso, rara vez es suficiente para recuperar el retraso en el crecimiento relacionado con el período de insuficiencia renal. En España, la hormona del crecimiento<sup>63</sup> está autorizada para su uso después del trasplante en caso de ausencia de recuperación del crecimiento post trasplante (un año después del trasplante).

63 Ver Anexos: Hormona del crecimiento en niños con insuficiencia renal crónica.

## SE DEBE CONTROLAR EL DAÑO EXTRARRENAL ASOCIADO

### SEGUIMIENTO DEL DAÑO EXTRARRENAL.

Después del trasplante, estos daños en otros órganos, en particular el ojo, el hígado, el cerebelo y el esqueleto, siguen evolucionando por sí solos, lo que requiere un seguimiento por parte de equipos especializados, idéntico al que existía antes del trasplante.

### ¿QUÉ DIETA LLEVAR DESPUÉS DEL TRASPLANTE?

En la mayoría de los pacientes, los corticosteroides suelen recetarse durante los primeros meses después del trasplante. En estos casos, a menudo se recomienda una dieta baja en sal. Se puede detener esta dieta después de suspender los corticosteroides. Posteriormente no es necesaria ninguna dieta específica mientras la función del injerto sea normal o casi normal.

La mayoría de las veces, no hay restricciones en cuanto a la cantidad de bebidas. Sin embargo, el consumo de pomelo está contraindicado porque interactúa con inmunosupresores, aumentando sus efectos secundarios y su efecto tóxico sobre el riñón.



### APOYO PSICOLÓGICO

Los encuentros del niño y del adolescente con el psicólogo son fundamentales. Pueden realizarse inmediatamente después del trasplante, tres meses después del trasplante y durante los controles anuales.

Cuando se trata de un trasplante de donante vivo, el apoyo psicológico debe realizarse, por un lado, con el niño, pero también con el donante.

# Vida cotidiana

## LA VIDA NORMAL DEL NIÑO ES EL COLEGIO, Y TAMBIÉN EL DEPORTE

La vida diaria del niño trasplantado se vuelve lo más normal posible gracias al tratamiento. Después del trasplante, al cabo de unos días, los niños se cansan menos y se reanuda su crecimiento.

### ENSEÑANZA

Los niños trasplantados deben tener un currículo escolar normal. Su regreso a la escuela suele ocurrir dentro de un mes del trasplante.

Se puede retomar la práctica de deportes, si no presentan riesgo de hematomas para el injerto. No se recomiendan los deportes de contacto (boxeo, kárate, rugby, etc.).

### EL FUTURO

Es extremadamente variable, porque depende de:

- éxito en la escuela,
- y el éxito del programa de diálisis-trasplante.

El objetivo que se propone el equipo médico es el de un futuro similar al de los demás niños: la mejor integración posible en la sociedad, mediante el acceso a una profesión y gracias a una vida emocional plena.

Este objetivo se alcanzará mejor si el niño ha seguido una carrera escolar exitosa que corresponda a su proyecto de vida. La calidad de la escolarización, en términos de medidas que respondan a las necesidades específicas de los jóvenes con insuficiencia renal, es, por tanto, un elemento fundamental, junto con su atención terapéutica.

## LOS «ADOLESCENTES» Y EL TRASPLANTE

La adolescencia es una época difícil. La crisis habitual de los adolescentes a veces se expresa en contra de recibir tratamiento: los hombres y mujeres jóvenes que han recibido trasplantes a menudo se sienten tentados a desafiar a la autoridad de esta manera. Algunos interrumpen todo tratamiento, asumiendo así el riesgo de que se produzca un rechazo.

### **DETENER EL TRATAMIENTO: ¡PRINCIPAL CAUSA DE PÉRDIDA DE INJERTO EN JÓVENES!**

Cuando ocurre esa interrupción, cuando esa suspensión de tratamiento sea prolongada, es posible que ya no se pueda controlar el rechazo.

Este riesgo puede prevenirse mediante equipos médicos que deben anticiparse a estos problemas de comunicación entre adolescentes y adultos.

Los equipos médicos están rodeados de psicólogos y psiquiatras familiarizados con estos riesgos y son útiles las consultas de educación terapéutica sobre el tratamiento inmunosupresor.



### **CONVERTIRSE EN ADULTO**

En el momento de la transición a la edad adulta y del traslado de los casos a los equipos de nefrólogos de adultos, determinados equipos pediátricos organizan consultas de transición, reuniendo a psicólogos, dietistas, nefrólogos pediátricos y nefrólogos de adultos. Estas consultas permiten hacer un balance de la organización del seguimiento de los trasplantes en los servicios para adultos.

---

# NEFRONOPTISIS EN ADOLESCENTES Y EN EL ADULTO JOVEN. CUIDADO Y TRATAMIENTO

---

**D**ebido a su gran rareza, su expresión clínica variable y la extrema heterogeneidad genética de la enfermedad, la nefronoptisis es en adolescentes y más aún en adultos jóvenes, un ejemplo de «impasse diagnóstico por no poder definir la causa precisa de la enfermedad después de haber realizado todas las investigaciones disponibles».

## SU GRAN RAREZA

En este grupo de edad, la nefronoptisis se considera desde hace mucho tiempo una enfermedad excepcional. De hecho, su frecuencia es la de una enfermedad rara (que afecta a menos de una persona entre 2.000) o ultra rara (menos de una persona entre 50.000).

Un cribado genético, realizado en 5.606 pacientes que desarrollaron insuficiencia renal terminal después de los 18 años, estableció que una pequeña proporción de los pacientes (26, o el 0,5% de ellos) presentaban nefronoptisis ligada al gen *NPHP1*.

## SU VARIABLE EVOLUCIÓN

Existe la posibilidad de una progresión muy lenta de la insuficiencia renal, a pesar del inicio en la infancia y del reconocimiento de la enfermedad a la edad habitual, es decir, entre los 3 y los 12 años. Según los resultados de dos estudios europeos recientes<sup>64</sup>:

- Aproximadamente el 10% de los pacientes con enfermedad por delección del gen *NPHP1* desarrollan insuficiencia renal terminal después de los 15 años.
- En cuanto a los pacientes llamados «no *NPHP1*», es decir aquellos cuya enfermedad renal está relacionada con uno de los otros genes de la nefronoptisis, el 25% alcanza la insuficiencia renal terminal después de los 20 años. En estos dos estudios, los pacientes presentaban con mayor frecuencia una variación patogénica de los genes *NPHP4* o *NPHP5*, y más raramente del gen *NPHP6*.

---

64 Estos estudios se llevaron a cabo uno en Alemania y el otro en los Países Bajos.

## CONCLUSIONES

Entre los genes implicados en la aparición de la nefronoptisis, algunos dan lugar a un desarrollo renal muy temprano y son responsables de las formas perinatales o infantiles. En el otro extremo del espectro, las variaciones patogénicas en *NPHP4* o *NPHP5* se asocian con una progresión lenta. Los pacientes raros con estas variedades de nefronoptisis alcanzan la edad de 30 años, o incluso entre 40 y 50 años, antes de llegar a la insuficiencia renal terminal.

## SU VARIABLE EXPRESIVIDAD CLÍNICA

Son posibles manifestaciones inesperadas como la aparición de hipertensión arterial grave que puede ser la manifestación predominante. Esta hipertensión con impacto en los vasos del corazón y los riñones sólo se observa en la nefronoptisis relacionada con el gen *TTC21B* (*NPHP12*). En Francia, se trata principalmente de pacientes del norte de África.

## ¿UN IMPASSE DIAGNÓSTICO?

Sí, pero los avances en genética están ayudando a superar esto. En adultos jóvenes, cuando el daño renal es aislado (sin déficit visual, neurológico o esquelético) y que las manifestaciones renales sean moderadas (síndrome poliuroplidíptico poco marcado y transitoria enuresis), la enfermedad se reduce a insuficiencia renal crónica que progresa lentamente, sin hipertensión arterial asociada, con riñones pequeños que no permiten una biopsia renal. El médico, y por tanto el paciente, se queda en un impasse diagnóstico, a menos que la investigación realizada entre hermanos detecte, en un hermano o hermana, una enfermedad renal que sugiera una causa hereditaria.

## ¿CÓMO RESOLVER ESTE IMPASSE DIAGNÓSTICO?

Esto es posible con diversas técnicas moleculares. El estudio genético beneficia a los pacientes con causa de enfermedad renal no identificada.

En un estudio muy reciente, realizado en Île-de-France, de 200 pacientes de entre 18 y 45 años con una insuficiencia renal terminal y con un impasse diagnóstico, 18 (es decir, aproximadamente el 9%) tenían una ciliopatía que no había sido reconocida hasta la elucidación del diagnóstico basado en los recursos de la genética humana aplicados *sin a priori*, es decir, mediante la secuenciación completa del genoma.

## Apoyo y tratamiento

Como ocurre con las formas tempranas de nefronoptosis, no existe tratamiento para la enfermedad cuando afecta a adolescentes o adultos.

### TRATAMIENTO CON MEDICACIÓN

Su objetivo es combatir las consecuencias de la enfermedad renal. Incluye en particular:

1. Suplementación con bicarbonato de sodio cuando la concentración de bicarbonato (llamada reserva alcalina en la muestra de laboratorio) cae por debajo de 22 mmol/L.
2. Tratamiento con eritropoyetina (EPO) si hay anemia (nivel de hemoglobina en sangre inferior a 10 g/dL), debido a la falta de producción suficiente de esta hormona por parte del riñón defectuoso.
3. Buen seguimiento y tratamiento de la hipertensión arterial para los (pocos) pacientes afectados.
4. Recomendaciones dietéticas que dependen del estadio de la insuficiencia renal.

### PROGRESO EN EL FUTURO

El mejor conocimiento de los mecanismos biológicos implicados en el desarrollo de la enfermedad y luego en la progresión de la insuficiencia renal permite esperar que fármacos probados y eficaces en modelos animales de nefronoptosis puedan probarse en humanos.

### ETAPA DE INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL<sup>65</sup>

El trasplante de riñón es sin duda el método de tratamiento ideal, especialmente si se puede organizar un trasplante preventivo (antes de iniciar la diálisis) con un donante vivo. En la familia, se pueden considerar padres o hermanos y hermanas no afectados por la enfermedad para donación de riñón.

La enfermedad renal no reaparece en el riñón trasplantado.

## Proyecto de embarazo<sup>66</sup>

La nefronoptosis es una enfermedad autosómica recesiva. Por tanto, los hijos de una persona afectada no tienen riesgo de desarrollar la enfermedad, salvo que exista consanguinidad en la pareja.

<sup>65</sup> Ver Anexos: Recorrido del paciente adulto en insuficiencia renal terminal.

<sup>66</sup> Ver Capítulo: Nefronoptosis y embarazo.

### **INFORMACIÓN PRECISA**

En mujeres jóvenes que planean quedarse embarazadas, es necesaria una estrecha conversación entre la paciente, el obstetra y el nefrólogo para aclarar el riesgo fetal y el riesgo materno.

---

# ¿QUÉ MUESTRA EL EXAMEN ANATOMO-PATOLÓGICO DE LOS RIÑONES EN LA NEFRONOPTISIS?

---

**A**ntes de la llegada del diagnóstico genético, la biopsia de riñón era necesaria para confirmar o refutar el diagnóstico de nefronoptisis.

- Los estudios patológicos de los riñones extraídos mediante biopsia revelaron alteraciones características que afectan a los tubos y al intersticio.
- Las biopsias repetidas permitieron comprender cómo evolucionaron estas lesiones a medida que avanzaba la insuficiencia renal.
- Finalmente, el estudio de las nefrectomías realizadas antes del trasplante renal permitió analizar las lesiones renales tardías de pacientes con insuficiencia renal terminal.

## ASPECTO NORMAL DE LOS TÚBULOS DEL INTERSTICIO

### TUBOS RENALES

Desde los túbulos proximales hasta los túbulos colectores, los túbulos están revestidos por una membrana delgada, la membrana basal tubular. Sobre esta membrana se encuentra una capa de células, las células epiteliales, que están en contacto con la orina que se forma en el glomérulo. El tamaño, la estructura y las características de las células epiteliales difieren según el segmento tubular. El calibre de cada segmento tubular es regular y homogéneo.

### TEJIDO INTERSTICIAL

En la corteza renal el tejido intersticial es escaso y representa aproximadamente el 5% del volumen total. Es más abundante en la médula, particularmente en la médula profunda. Está formado por las llamadas células intersticiales, fundamentalmente fibroblastos que sintetizan diferentes proteínas, en particular colágeno, cuyas fibrillas forman una fina red denominada matriz intersticial.

# NEFRONOPTISIS JUVENIL

## ¿QUÉ REVELAN LAS BIOPSIAS?

- Inicialmente, las lesiones renales tienen una distribución focal: unos grupos de túbulos están deteriorados, lo que se denomina atrófico. Estos túbulos están revestidos por una membrana basal engrosada irregularmente. Están rodeados de tejido intersticial fibroso.
- Las biopsias repetidas muestran que las lesiones tubulares se extienden a todo el tejido renal dejando sólo a unas pocas nefronas ilesas. Afectan tardíamente a los glomérulos.

## LA APARIENCIA ES SIGNIFICATIVA

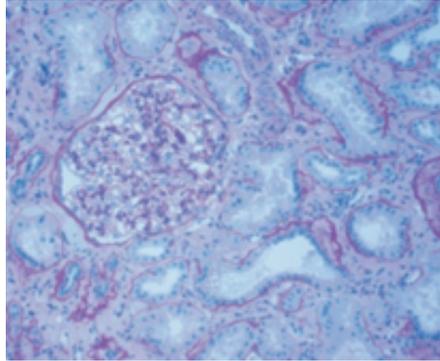
1. Llamam la atención las alteraciones de los túbulos; los más notables son los cambios en las membranas basales tubulares.
  - Con mayor frecuencia implica engrosamiento, pliegue, duplicación o triplicación de la membrana basal. Estos cambios se observan alrededor de los túbulos atróficos o segmentariamente alrededor de los túbulos considerados normales.
  - La irregularidad de estas anomalías es el otro elemento característico, muy sugestivo del diagnóstico de nefronoptisis. Las modificaciones de las membranas basales tubulares pueden presentarse en toda la circunferencia de un túbulo o, por el contrario, de forma segmentaria, alternando segmentos normales y segmentos muy patológicos en un mismo tramo de túbulos.
  - Otras anomalías tubulares, inespecíficas, se asocian:
    - ciertos segmentos tubulares están dilatados y revestidos por células epiteliales aplanadas;
    - ciertos túbulos a veces están bloqueados por grupos de proteínas llamados cilindros.
2. El intersticio se modifica profundamente.

Las fibrillas de colágeno se acumulan alrededor de los túbulos dañados, lo que lleva a la formación de fibrosis intersticial que reemplaza el tejido sano.

La fibrosis intersticial a menudo se asocia con un aumento moderado en el número de células intersticiales.
3. Glomérulos.

Dentro de estas lesiones tubulointersticiales, los glomérulos frecuentemente tienen una cápsula de Bowman engrosada y un flóculo (el pelotón de capilares sanguíneos) que puede estar retraído o estrictamente normal, pero cuya membrana basal glomerular es normal. Algunos glomérulos se transforman en bloques fibrosos, llamados bultos selladores.

4. Las nefronas conservadas son grandes y se denominan hipertróficas. Los vasos suelen ser normales.
5. En las muestras de biopsia, es excepcional observar formaciones quísticas, incluso si estas muestras afectan a la médula.



Muestra de biopsia (aumentos x250). En este fragmento de la corteza se ve un solo glomérulo, rodeado de túbulos. Este glomérulo es hipertrófico. Algunos túbulos (abajo e izquierda) están arrugados y atróficos. Bordeando los otros túbulos, que son grandes, hipertróficos y cuyo epitelio a veces está aplanado, se observa la alternancia irregular de membranas basales tubulares normales, delgadas, y membranas basales tubulares engrosadas y laminadas.

## ¿QUÉ MUESTRA EL EXAMEN DE RIÑÓN ANTES DEL TRASPLANTE?

Los riñones son fibrosos, tienen un tamaño moderadamente reducido y una superficie finamente granular.

- A las lesiones observadas previamente, se suman frecuentemente quistes de tamaño irregular, localizados en la unión entre la corteza y la médula. Estos quistes pueden ser muy grandes e invadir la corteza en pacientes jóvenes que llevan muchos años en diálisis, meses o años.
- Por el contrario, los quistes pueden estar ausentes o ser raros y pequeños en pacientes que fueron trasplantados rápidamente, desde la etapa de insuficiencia renal terminal.
- También son frecuentes las lesiones de las arterias, caracterizadas por un engrosamiento más o menos importante de su pared muscular.

# NEFRONOPTISIS INFANTIL

## ¿QUÉ MUESTRA LA BIOPSIA?

Las lesiones tubulointersticiales suelen ser graves.

- A veces son similares a las observados en la nefronoptisis juvenil.
- La mayoría de las veces, su apariencia es diferente.
  - La apariencia se caracteriza por el entrelazamiento en la corteza de los túbulos dilatados, formándose en ocasiones micro quistes revestidos por un epitelio cúbico y túbulos aplanados (llamados colapsados) revestidos por un epitelio plano.
  - El engrosamiento de la membrana basal tubular es raro.
  - A veces se observan quistes glomerulares.
  - Al igual que en la forma juvenil, se presentan alteraciones glomerulares de intensidad variable.
  - Estas lesiones se asocian con fibrosis intersticial moderada y difusa y frecuentemente con un engrosamiento de la pared muscular de las arterias.

## ¿QUÉ MUESTRA EL EXAMEN DE RIÑÓN ANTES DEL TRASPLANTE?

Los riñones son fibrosos, a menudo deformados por quistes situados en la corteza y en la médula.

# NEFRONOPTISIS DEL ADOLESCENTE

## ¿QUÉ MUESTRAN LAS BIOPSIAS?

Las lesiones tubulointersticiales focales son similares a las descritas en nefronoptisis juvenil. Sin embargo, su extensión a todo el parénquima es menos rápida.

# ¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES ACTUALES?

## ¿CUÁNDO HACER UNA BIOPSIA DE RIÑÓN?

- Actualmente, ante un cuadro sugestivo de nefronoptisis juvenil, el diagnóstico genético será el primero que se propondrá. La biopsia sólo se realizará si no se detectan variantes patogénicas.
- Sin embargo, en un niño pequeño, a menudo está indicada una biopsia renal. De hecho, en este niño con insuficiencia renal y cuyos riñones son grandes y quísticos, se pueden considerar otros diagnósticos, lo que lleva a acciones terapéuticas de emergencia.

## **¿CUÁL ES EL BENEFICIO DE EXAMINAR EL RIÑÓN ANTES DEL TRASPLANTE?**

El conocimiento del daño renal es importante. El examen anatomopatológico permite posiblemente realizar el diagnóstico de nefronoptisis en pacientes atendidos por primera vez, sin diagnóstico, en fase de insuficiencia renal muy grave.

---

# NEFRONOPTISIS Y EMBARAZO

---

Cualquier embarazo planificado en una mujer que padezca nefronoptisis debe estar sujeto a información precisa sobre los posibles riesgos. Es antes de la concepción cuando se deben dar las instrucciones necesarias.

Es fundamental adaptar determinados tratamientos medicinales e implementar un estrecho seguimiento específico.

## SUPERVISAR Y SEGUIR EL EMBARAZO

El papel de los nefrólogos es supervisar el deseo de tener hijos de la joven, derivarla a un equipo de obstetras y supervisar la cooperación multidisciplinaria en torno a su proyecto de embarazo.

La vigilancia debe ser realizada conjuntamente por los equipos de nefrología y obstetricia en una maternidad autorizada para gestionar embarazos de alto riesgo y en colaboración con un servicio de neonatología donde se debe planificar la recepción del recién nacido (la llamada maternidad de nivel 3).

## La paciente tiene una función renal normal o ligeramente alterada

### CONTROL Y SEGUIMIENTO

Hay poco riesgo de que empeore la función renal, pero son necesarias mediciones mensuales periódicas de la creatinina en sangre, la proteinuria y la presión arterial.

### LOS RIESGOS

Las mujeres con enfermedad renal tienen un mayor riesgo de desarrollar una complicación del embarazo llamada preeclampsia, que combina presión arterial alta y proteinuria, y que puede provocar un retraso en el crecimiento fetal y un parto prematuro.

## La paciente tiene insuficiencia renal

Podemos temer:

- la aparición de hipertensión arterial y su empeoramiento, que requerirán un tratamiento específico, adaptado al embarazo;

- empeoramiento de la insuficiencia renal;
- la aparición de preeclampsia;
- un aumento de la anemia.

El obstetra y el nefrólogo deben resolver desaconsejar un plan de embarazo:

- si la tasa de filtración glomerular es inferior a 40 ml/min;
- y/o si la proteinuria es abundante.

El riesgo de preeclampsia es entonces muy alto y conlleva riesgos tanto para la madre como para el feto. En esta situación será preferible esperar al trasplante de riñón para llevar a cabo el proyecto de embarazo.

## La paciente está en diálisis

El embarazo es posible. El proyecto debe discutirse con el equipo de diálisis. Es fundamental implementar diálisis intensiva diaria:

- limitar el riesgo de complicaciones para la madre;
- permitir un crecimiento fetal satisfactorio.

## La paciente está trasplantada

El embarazo es posible, pero como ocurre con otras enfermedades renales, hay que planificarlo:

- debe esperar 1 año después del trasplante; por lo tanto, se debe instaurar un método anticonceptivo eficaz inmediatamente después del trasplante;
- la función renal del injerto debe ser satisfactoria;
- no debe haber complicaciones específicas.

### ¿CUÁLES SON LOS RIESGOS PARA LA MADRE?

Podemos temer una alteración de la función renal, un empeoramiento de la hipertensión arterial o incluso una preeclampsia, principalmente si la función renal está alterada.

### ¿CUÁLES SON LOS RIESGOS PARA EL FETO?

Existe riesgo de retraso del crecimiento y prematuridad.

### **¡CUIDADO, PELIGRO PARA EL FETO!**

Debemos temer la acción potencialmente tóxica de ciertos medicamentos para el feto.

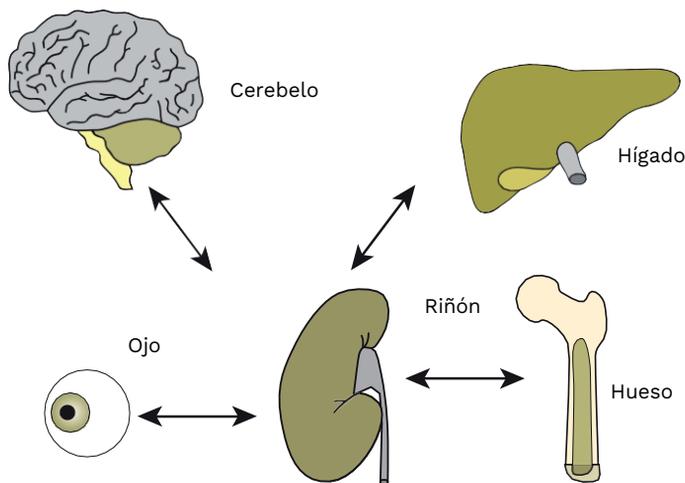
- Ciertos medicamentos contra el rechazo (micofenolato de mofetilo, sirolimus) deben reemplazarse antes de la concepción.
- Es necesario cambiar los medicamentos utilizados para controlar la presión arterial alta.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de la ECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) pueden causar anomalías fetales y están estrictamente contraindicados durante el embarazo. Deben suspenderse y reemplazarse por otras clases de fármacos antihipertensivos que sean bien tolerados por el feto.

# DAÑO EXTRARRRENAL Y NEFRONOPTISIS

**P**aulatinamente se han ido integrando en el grupo de las ciliopatías diferentes patologías (renal, ocular, hepática, neurológica, esquelética, etc.), reconocidas clínicamente desde hace mucho tiempo.

Numerosos estudios han demostrado la presencia de cilios primarios en las células epiteliales que recubren los túbulos renales, en los fotorreceptores de la retina (los «conos y bastones»), en las células epiteliales que recubren los canalículos biliares del hígado (los «colangiocitos»), en células del cartílago (los «condrocitos»), en los precursores de las neuronas cerebelosas (los «progenitores granulares»).



Principales trastornos extrarrenales.

En casi la mitad de los pacientes de las cohortes europeas<sup>67</sup>, la nefronoptisis se asocia con patologías relacionadas con las ciliopatías. Los daños más comunes son en la retina (casi el 25% de los pacientes), en el hígado y en el cerebelo (casi

67 Cohorte pediátrica multicéntrica del Imagine Institute (París) y cohortes holandesa y alemana.

el 20% de los pacientes). Las anomalías óseas se asocian con menos frecuencia con daño renal (15% de los pacientes).

Estas afecciones a veces son múltiples en un paciente. Su fecha de aparición, su gravedad, su evolución varían de un paciente a otro, incluso dentro de una misma familia.

### **CUIDADO Y TRATAMIENTO**

Los daños extrarrenales deben sistemáticamente buscarse en el caso de un paciente con nefronoptosis. Inversamente, la aparición o descubrimiento de un daño extrarrenal puede sugerir la posibilidad de que los riñones estén afectados a pesar de que aún no presenten signos de ese daño.

El cuidado se debe garantizar por equipos especializados.

### **UN DIAGNÓSTICO GENÉTICO IMPRESCINDIBLE**

Estos diferentes trastornos se caracterizan por una gran heterogeneidad genética. Cada uno de estos puede ser causado por variaciones patogénicas bialélicas en diferentes genes, mientras que las variaciones patogénicas en un gen determinado pueden resultar en diferentes cuadros clínicos<sup>68</sup>.

A pesar de esta complejidad genética, el diagnóstico genético es fundamental. El objetivo de identificar el gen responsable de la enfermedad en una persona afectada es mejorar la atención médica no sólo del paciente, sino también a su familia. Permite ofrecer asesoramiento genético, es decir, reconocer en la familia a las personas en riesgo de transmitir la enfermedad y evaluar este riesgo.

## **DAÑO OCULAR**

El daño ocular que puede estar asociado a la nefronoptosis es la «distrofia de retina».

### **ALGUNOS DATOS SOBRE LA RETINA**

La retina, que recubre la parte posterior del ojo, está formada por diferentes capas celulares. La capa externa está formada por células epiteliales que contienen pigmentos, de ahí su nombre de «epitelio pigmentario». A continuación, se muestra la capa de células ciliadas. Fotorreceptores muy especializados, fotosensibles, que vienen en dos formas, conos y bastones.

Los conos son responsables de la visión central, la más precisa, utilizada por ejemplo para leer. También son los que nos permiten ver los colores. Los bas-

<sup>68</sup> Ver Capítulo: Características genéticas de la nefronoptosis. Tabla de genes implicados.

tones permiten la percepción del campo visual. Son esenciales para la visión en condiciones de poca luz, especialmente en la oscuridad.

Las distrofias de retina son procesos degenerativos de los fotorreceptores. Se clasifican en tres grupos según los fotorreceptores afectados primero: bastones, luego conos; conos, luego bastones; sólo conos. Pueden aparecer a cualquier edad.

## Síndrome de Senior Loken

Se caracteriza por la asociación de una distrofia de retina y una nefronoptisis. En este síndrome, el daño a la retina afecta primero a los bastones y luego a los conos. La afectación puede ser congénita o aparecer más tarde, a cualquier edad, lo que requiere estudios regulares en búsqueda del diagnóstico.

### **MANIFESTACIONES AL NACER (O AMAUROSIS CONGÉNITA DE LEBER)**

La distrofia retiniana grave es responsable de la baja visión o la ceguera al nacer. En este lactante se sospecha daño ocular por manifestaciones ligadas a la baja visión:

- movimientos oculares incontrolados (nistagmo): desde las primeras semanas, los ojos oscilan constantemente mientras está despierto;
- signos digito-oculares característicos: el niño presiona sus ojos para desencadenar estímulos visuales;
- estrabismo: los ojos no están alineados;
- comportamiento visual anormal caracterizado por una falta de contacto visual: la mirada no llama la atención.

### **MANIFESTACIONES EN LA INFANCIA, O MÁS TARDE EN LA ADOLESCENCIA, EN LA EDAD ADULTA**

El diagnóstico se realiza ante signos oculares inespecíficos:

- reducción de la visión nocturna seguida de una reducción de la agudeza visual y una reducción de la visión periférica;
- a veces trastornos refractivos como miopía, astigmatismo, hipermetropía.

Una mejora transitoria en el rendimiento visual puede permitir que el niño asista a la escuela en un entorno vidente. Pero, la evolución puede ser hacia la ceguera al cabo de algunos años.

### **EXÁMENES OFTALMOLÓGICOS**

En apenas unos años, las técnicas han evolucionado considerablemente. Este desarrollo tecnológico, aplicado a la pediatría, permite hoy en día realizar exámenes oftalmológicos en niños pequeños, o incluso en recién nacidos. El objetivo de los exámenes es caracterizar adecuadamente la enfermedad de la retina.

El examen del fondo de ojo (lámpara de hendidura, oftalmoscopio clásico) revela anomalías de pigmentación de la retina, lo que indica disfunción del epitelio pigmentario, pero puede ser normal al principio.

La tomografía de coherencia óptica (OCT o Optical Coherence Tomography), una técnica no invasiva, indolora y rápida, que utiliza la refracción de rayos láser, permite visualizar las diferentes capas de la retina, en particular las alteraciones de los fotorreceptores.

El electroretinograma (ahora posible en bebés) estudia la respuesta eléctrica de la retina a la estimulación luminosa y puede cuantificar la respuesta de conos y bastones. Permite establecer la gravedad del daño de la retina.

En los niños mayores se evalúa la extensión del campo visual lateral y la percepción del color.

## **CUIDADO Y TRATAMIENTO**

Debe ser proporcionado por un equipo especializado en enfermedades oculares. Los exámenes oftalmológicos periódicos permiten evaluar la función visual y adaptar el tratamiento. Cuanto antes se proporcione la atención, mejor será el potencial de desarrollo del niño.

Se recomienda el uso de lentes protectores y filtrantes para protegerse de la luz y los rayos ultravioleta. Las ayudas para la baja visión incluyen dispositivos adaptados a sus necesidades y facilitan la vida diaria. Estos incluyen lupas, filtros protectores, iluminación tipo lámpara fluorescente o halógena, dispositivos electrónicos que le permiten ver una imagen ampliada en la pantalla.

La orientación educativa, luego la orientación profesional, depende de la edad de aparición y de la gravedad de los signos.

Apoyar al niño para facilitar su despertar es fundamental.

## **INVESTIGACIÓN**

Actualmente, no existe ningún tratamiento curativo. Pero se están desarrollando tratamientos destinados a ralentizar o detener la progresión de la distrofia de la retina mediante terapia génica. La mayoría de las veces resulta difícil administrar el gen normal o mejorar los mecanismos defectuosos directamente en el tejido afectado. La accesibilidad del ojo permite apuntar directamente a la retina.

Se han obtenido resultados prometedores en una forma particular de amaurosis de Leber, relacionada con una variación patogénica bialélica de un gen (*RPE65*). En un niño que todavía tiene visión residual, inyectar una versión normal del gen normal debajo de la retina ayuda a limitar la degeneración del epitelio pigmentario.

Se acaban de identificar moléculas que traen esperanza (derivados de las prostaglandinas): restableciendo la cilioagénesis en modelos animales (rato-

nes, pez cebra), permitiendo así reducir no sólo el daño tubular, sino también la degeneración de la retina<sup>69</sup>.

## DAÑO HEPÁTICO

El daño hepático que puede estar asociado con la nefronoptosis es la «fibrosis hepática congénita».

### ALGUNOS DATOS SOBRE EL HÍGADO

El hígado tiene principalmente la función de filtrar, almacenar y depurar el organismo. Produce bilis, esencial para la digestión. Está formado por millones de unidades funcionales, los lóbulos hepáticos, formados por células, los hepatocitos. Los hepatocitos se organizan en secciones, entre las que circulan capilares sanguíneos y canalículos biliares que recogen la bilis producida por los hepatocitos.

Cada lóbulo está limitado en su periferia por 4 a 5 espacios, los espacios Porta, en cuyo interior se encuentran venas, arterias y conductos biliares.

La formación de los conductos biliares es compleja. La estructura embrionaria inicial, denominada «placa ductal», se remodela para dar lugar a la formación de conductos biliares intrahepáticos.

## Fibrosis hepática congénita<sup>70</sup>

El daño es excepcional, la mayoría de las veces mínimo, pero a veces grave. Se debe a una «anomalía del remodelado de la placa ductal» que afecta al más pequeño de los conductos biliares intrahepáticos, provocando el desarrollo de fibrosis que aumenta progresivamente desde los espacios Porta, sin provocar alteraciones en las células hepáticas. La acumulación anormal de tejido conectivo fibroso de los espacios Porta limita el suministro de sangre a las células del hígado y rodea los conductos biliares.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La etapa de su detección varía, en la infancia, más a menudo en la adolescencia o en un adulto joven. Puede detectarse por un agrandamiento del hígado a la palpación o por una discreta anomalía en las pruebas biológicas, rara vez por ictericia (piel amarilla) o prurito (picor).

Excepcionalmente puede progresar a cirrosis (destrucción de las células hepáticas), que puede ir acompañada de hipertensión portal (aumento de la presión arterial en la vena porta).

<sup>69</sup> Ver Capítulo: ¿Y la investigación de la nefronoptosis?

<sup>70</sup> La poliquistosis renal autosómica dominante y la poliquistosis renal autosómica recesiva también pueden estar asociadas a la fibrosis hepática congénita.

## **EXÁMENES BIOLÓGICOS**

Las funciones hepáticas suelen conservarse. Puede notarse un aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas, gamma glutamil transpeptidasa o gamma GT) y de los ácidos biliares (fosfatasa alcalina, bilirrubina) en la sangre.

## **IMÁGENES Y BIOPSIA**

Las enfermedades hepáticas se han beneficiado de avances considerables en el desarrollo de herramientas de imagen que permiten un diagnóstico cada vez menos invasivo.

La ecografía abdominal suele ser normal. Pero puede mostrar áreas del hígado demasiado ecogénicas, correspondientes a la presencia de tejido fibroso.

Las imágenes mediante ultrasonido, escáner y RM (resonancia magnética) desempeñan un papel esencial en el diagnóstico y son de gran interés para evaluar la gravedad del trastorno y, en particular, para evaluar el desarrollo de la cirrosis.

La elastometría hepática (por ecografía o asociada a resonancia magnética) ha revolucionado el diagnóstico en la práctica actual. Permite medir el grado de elasticidad del hígado y por tanto la presencia de fibrosis.

Las punciones de la biopsia hepática se han vuelto más restrictivas, pero no se han dejado de practicar.

## **CUIDADO Y TRATAMIENTO**

El seguimiento de la enfermedad hepática debe ser realizado por un equipo especializado en enfermedades hepáticas pediátricas. Actualmente no existe un tratamiento eficaz.

El ácido ursodesoxicólico, administrado por vía oral, puede mejorar las anomalías sanguíneas y estabilizar la fibrosis. Su eficacia es más incierta cuando existe ictericia.

En caso de prurito importante (debido a colestasis), el tratamiento con Rifampicina puede ser eficaz. En caso de ictericia prolongada, es necesario administrar vitaminas A, D, E y K por vía intramuscular.

Las vacunas contra la hepatitis A y la hepatitis B son fundamentales para evitar el empeoramiento por hepatitis intercurrentes.

La posibilidad de progresión hacia la cirrosis conlleva la contraindicación de la toma de fármacos a base de paracetamol y antiinflamatorios no esteroides (AINE).

# TRASTORNO ESQUELÉTICO

Pueden presentarse diferentes anomalías en un paciente con nefronoptosis.

## Epífisis en cono

Esta anomalía está presente en muchos trastornos esqueléticos. La epífisis es el extremo hinchado de un hueso largo, ubicado a ambos lados de la articulación. Antes de la adolescencia, la mayoría de las epífisis de los huesos de las extremidades están separadas del cuerpo del hueso (diáfisis) por una zona llamada placa de crecimiento que permite el crecimiento en longitud de los huesos largos. Entre los 10 y los 20 años, la placa de crecimiento se adelgaza y se osifica gradualmente; finalmente, las epífisis se fusionan con las diáfisis.

Si bien la forma habitual de las epífisis de las falanges de los dedos es rectangular, en las radiografías de las manos aparecen de forma cónica. Debido a la fusión de las epífisis con la diáfisis, la anomalía ya no se reconoce después de la pubertad. El diagnóstico retrospectivo no es posible en un paciente adulto.

Las radiografías de la mano deben realizarse sistemáticamente durante la evaluación de un paciente joven con nefronoptosis.

## Distrofia torácica asfixiante o síndrome de Jeune

El síndrome, reconocible desde el período prenatal o al nacer, combina varias anomalías esqueléticas.

El diagnóstico se basa en signos radiológicos:

- el tórax es estrecho con costillas cortas;
- la pelvis tiene una morfología particular: el techo del acetábulo (la cavidad articular del hueso ilíaco en la que encaja la cabeza del fémur) es horizontal con una proyección mediana y dos espolones laterales que le dan una apariencia de «tridente»;
- las manos son normales o cortas con epífisis falángicas en forma de cono.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La estrechez del tórax puede provocar insuficiencia respiratoria en el período neonatal y luego problemas respiratorios persistentes. Por lo general, estas dificultades mejorarán gradualmente y el riesgo de complicaciones disminuirá después de los 2 años. Pero los problemas respiratorios pueden persistir, lo que posiblemente requiera el uso de ventilación crónica.

En estos niños debemos temer la aparición de infecciones pulmonares cuyas complicaciones pueden ser graves.

## **CUIDADO Y TRATAMIENTO**

La monitorización inmediata de la función respiratoria requiere seguimiento por parte del neumólogo infantil. El pronóstico inmediato depende de la gravedad del daño respiratorio y luego del desarrollo de daño renal o hepático.

El seguimiento de las anomalías óseas debe ser realizado por un equipo especializado.

## **DAÑO NEUROLÓGICO**

El síndrome de Joubert se caracteriza por daño al cerebelo que puede estar asociado con enfermedad renal.

Si la nefronoptosis es el daño renal más frecuentemente asociado al síndrome de Joubert, también se puede asociar la poliquistosis renal autosómica recesiva o la poliquistosis renal autosómica dominante.

### **ALGUNOS DATOS SOBRE EL CEREBELO**

El cerebelo es el centro de equilibrio y coordinación de movimientos. Juega un papel importante en la adaptación de posturas y en la ejecución de movimientos voluntarios. Situado debajo del cerebro y detrás del tronco del encéfalo, está formado por una parte media, el vermis, y dos hemisferios cerebelosos situados a cada lado. Está conectado al tronco del encéfalo por los pedúnculos cerebelosos.

## **Síndrome de Joubert**

El diagnóstico se realiza cuando aparecen síntomas característicos, ya sea desde el nacimiento o durante los primeros meses/años de vida. Su gravedad varía de un paciente a otro.

### **MANIFESTACIONES EN EL PERÍODO NEONATAL HASTA LOS TRES MESES DE VIDA**

El diagnóstico se considera en un lactante que presenta:

- hipotonía neonatal con falta de postura de la cabeza a los 3 meses de vida;
- apraxia oculomotora congénita que se manifiesta inicialmente por una ausencia transitoria de fijación ocular y seguimiento visual o movimientos bruscos de la cabeza para que los ojos sigan un objeto;
- problemas respiratorios caracterizados por episodios de respiración pausada (apnea) que se alternan con episodios de respiración rápida (hiperapnea).

## MANIFESTACIONES DESPUÉS DE 3 MESES DE VIDA

El niño podrá presentar:

- apraxia oculomotora, nistagmo, discapacidad visual temprana;
- ataxia cerebelosa marcada por hipotonía, retraso en la marcha, marcha inestable con caídas debidas a trastornos del equilibrio;
- retraso en las adquisiciones psicomotoras con retraso del lenguaje, trastornos del habla;
- trastornos del aprendizaje en la edad escolar.

## CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO

Estos signos clínicos motivan una consulta de neurología pediátrica (o neurología para un adulto) para realizar una valoración y tratamiento etiológico.

### La imagen, clave para el diagnóstico

La resonancia magnética cerebral, en un departamento de radiología (especializada en pediatría si es un niño) ayuda a confirmar el diagnóstico.

Destaca la malformación congénita compleja mayor, es decir la reducción del tamaño (hipoplasia), pero de gravedad variable del vermis cerebeloso y el agrandamiento de la fosa entre los pedúnculos cerebelosos, lo que da el signo patognomónico del «diente molar».

En la situación de seguimiento de un embarazo por antecedentes familiares, el diagnóstico se puede realizar mediante la ecografía del segundo trimestre que revela la anomalía del cerebelo.

## ATENCIÓN NEUROLÓGICA

Debe ser proporcionada por un equipo especializado en enfermedades neurológicas infantiles. No existe un tratamiento específico.

El tratamiento sintomático consiste en una rehabilitación adaptada que combina de forma variable, según las deficiencias, fisioterapia especializada, fisioterapia, terapia ocupacional, logopedia, ortóptica y psicomotricidad, tras una precisa evaluación funcional.

El desarrollo psicomotriz variable requiere evaluaciones periódicas para adaptar la orientación escolar y los ajustes necesarios.

## ALGUNOS DAÑOS EXCEPCIONALES

El síndrome de Sensenbrenner combina anomalías esqueléticas del cráneo, la cara, el tórax, una nefronoptosis, una fibrosis hepática y una distrofia de retina.

El síndrome de Saldino–Mainzer combina nefronoptosis, epíffisis en cono y distrofia retiniana. En algunos pacientes, la ataxia cerebelosa y la fibrosis hepática pueden aparecer a diferentes edades.

El síndrome de Boichis combina nefronoptisis congénita y fibrosis hepática.

El situs inversus se caracteriza por la inversión total o parcial de la posición de los órganos torácicos y/o abdominales.

## MEDIDAS GENERALES

El informe del diagnóstico debe ser objeto de una consulta dedicada e incluye la explicación del diagnóstico, planificación de la atención y seguimiento por un equipo multidisciplinario, asesoramiento genético para el paciente y su familia.

### **IDENTIFICACIÓN DEL GEN RESPONSABLE**

Se toma una muestra de sangre con fines genéticos lo antes posible. Se necesitan muestras posteriores si no se pudo obtener la identificación del gen causal durante los primeros análisis.

### **CUIDADO Y TRATAMIENTO**

La atención del paciente y también de su familia debe ser multidisciplinaria, según las necesidades del paciente, en coordinación con los distintos profesionales de la salud y actores médico-sociales. El seguimiento debe adaptarse a cada paciente.

La vía de atención puede implicar experiencia multidisciplinaria en enfermedades raras, desarrollada por los diferentes sectores sanitarios.

Los distintos trastornos (hepáticos, oculares, neurológicos, esqueléticos) deben ser tratados rápidamente por médicos especializados en los órganos afectados. El pronóstico variable de cada uno de ellos justifica evaluaciones periódicas.

La transición niño-adulto es un período clave: es el momento de hacer un balance de todos los problemas y de su seguimiento. Se ofrece apoyo psicológico a niños, adolescentes y sus familias.

### **EDUCACIÓN TERAPÉUTICA**

Constituye una dimensión de la actividad asistencial. Debe garantizar una buena comprensión e implicación del paciente y de sus seres queridos. La educación terapéutica tiene como objetivo «ayudar a los pacientes y a quienes los rodean a adquirir o mantener las habilidades que necesitan para gestionar mejor su vida con una enfermedad crónica».

### **ORIENTACIÓN**

Los pacientes deben poder beneficiarse, según sus necesidades, de atención psicosocial a lo largo de su vida, de apoyo específico durante la escolarización y durante la orientación profesional.

El impacto en la escolarización puede resultar en necesidades educativas especiales. Algunos niños completan toda su educación en un entorno normal. Generalmente resulta útil desarrollar una adaptación curricular. Para otros, se pueden establecer disposiciones específicas relativas a la vida escolar. Se trata de permitirles aprender lo mejor que puedan, a través de adaptaciones educativas individuales o en pequeños grupos. Otros son acogidos en un centro de Educación Especial.

## **INFORMACIÓN**

Varias asociaciones reúnen a las familias interesadas. Pueden participar activamente en la educación terapéutica informando, guiando, ayudando y apoyando al paciente y a sus seres queridos.

Se informa a las familias sobre los servicios y trámites administrativos relacionados con la situación de discapacidad<sup>71</sup>.

---

71 Ver Anexos: Medidas administrativas relativas a la insuficiencia renal y Escolarización de niños con enfermedad renal crónica.

---

# CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LA NEFRONOPTISIS.

## Tabla de genes implicados

---

### IDENTIFICAR LOS GENES

**E**n la mayoría de los pacientes con nefronoptisis, la enfermedad renal progresa de manera insidiosa. En un estadio avanzado de la enfermedad renal, los marcadores biológicos, ecográficos e histológicos son muy inespecíficos para guiar el diagnóstico. Por tanto, es especialmente difícil identificar la enfermedad que causa la insuficiencia renal. Sin embargo, es esencial un diagnóstico definitivo de nefronoptisis.

#### **LA GENÉTICA MOLECULAR PERMITE O NO CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO MENCIONADO**

Los estudios genéticos realizados en familias de pacientes con nefronoptisis han permitido identificar variaciones patogénicas en aproximadamente el 60% de los pacientes.

#### **HETEROGENEIDAD GENÉTICA DE LA NEFRONOPTISIS**

Hasta la fecha, se han reportado como responsables 23 genes, denominados *NPHP1* a *NPHP21*, *IFT140*, *TRAF3IP7*<sup>72</sup>. Codifican proteínas que están (casi todas) localizadas en los cilios primarios y participan en su formación y/o función.

Pero a pesar de estos importantes avances en la investigación, alrededor del 40% de los pacientes no tienen un diagnóstico genético.

La identificación de nuevos genes o eventos genéticos complejos (que afectan a los intrones, por ejemplo) sigue siendo uno de los principales objetivos de los equipos de investigación dedicados al estudio de la nefronoptisis. Este trabajo nos permitirá comprender mejor la enfermedad y brindar a las familias un diagnóstico certero y la posibilidad de un diagnóstico prenatal<sup>73</sup>.

---

<sup>72</sup> Los datos sobre estos 23 genes aparecen en la tabla al final del capítulo.

<sup>73</sup> Ver Capítulo: Consejo genético en las nefronoptisis.

## ¿QUÉ HACEMOS EN LA PRÁCTICA?

### SI SE SOSPECHA EL DIAGNÓSTICO DE NEFRONOPTISIS EN UN PACIENTE

Se propone un estudio sistemático y completo de los genes ya identificados para confirmar el diagnóstico y detectar el gen causal de la enfermedad.

La investigación se lleva a cabo en un laboratorio de genética especializado en el estudio de enfermedades renales genéticas: utiliza una técnica de secuenciación de alto rendimiento a partir de una muestra de sangre de un paciente. Una muestra de sangre de 5 mililitros recoge las células sanguíneas del paciente y extrae el ADN que se secuenciará para buscar una anomalía molecular característica.

## La secuenciación del ADN

La secuenciación del ADN permite leer la secuencia de todos los nucleótidos (o bases) de un fragmento, o incluso del genoma completo. Con el paso de los años se han desarrollado diferentes técnicas de secuenciación, volviéndose cada vez más eficientes. La secuenciación de alto rendimiento permite identificar los nucleótidos de las regiones codificantes (o exones) de los genes implicados en la enfermedad (exoma dirigido) o de todos los genes (exoma completo).

Más recientemente, se está utilizando la secuenciación del genoma completo, lo que debería permitir identificar variaciones patogénicas localizadas en las regiones no codificantes de los genes o en otros genes.

Variaciones, como el cambio de una base, la pérdida de una base, la pérdida de varias bases en determinados genes, pueden vincularse a la aparición de una enfermedad genética y considerarse patogénica, porque conducen a una versión defectuosa en la proteína codificada por este gen, o no relacionado y considerado benigno. Su naturaleza y las herramientas informáticas permiten predecir su impacto.

## ¿Qué técnicas se utilizaron?

Dependiendo de la situación clínica del paciente y de las necesidades diagnósticas se pueden utilizar diferentes técnicas de secuenciación.

### SECUENCIACIÓN DIRIGIDA

- Como primera intención, la secuenciación se centra en un primer panel de genes que se sabe que son responsables de la aparición de nefronoptisis, ya sea que la enfermedad se presente sin o con afectación extrarrenal.

- Si no se encuentra ninguna anomalía, la secuenciación se dirige a un segundo panel más grande. Este panel, llamado cilioma, contiene todos los genes implicados directa o indirectamente en la función del cilio; incluye el estudio de más de 1.200 genes.

### ¿Cuáles son los resultados en la nefronoptisis?

- En más del 60% de los pacientes, el análisis de los genes de estos dos paneles (exoma objetivo y cilioma) permite detectar variaciones patogénicas recesivas en las regiones codificantes de los dos alelos de uno de los genes conocidos o de otro gen de la ciliopatía, lo que permite establecer el diagnóstico.
- Pero en el 40% de los pacientes, el análisis de paneles de genes específicos no revela variaciones patogénicas en los exones de genes conocidos. En estos pacientes, estos resultados negativos pueden sugerir:
  - ya sea que las variaciones patogénicas en genes conocidos no han sido detectadas, porque están situadas fuera de los exones, es decir en las regiones no codificantes (intrones) o en las regiones reguladoras de expresión de los genes;
  - o que los pacientes portan variaciones patogénicas en otros genes no presentes en los paneles.

En estos pacientes se debe continuar con el análisis molecular secuenciando todos los genes.

## SECUENCIACIÓN DE TODOS LOS GENES

Es posible estudiar:

- ya sea todas las regiones codificantes del genoma, es decir, los exones de los 23.000 genes, que representan 34 millones de pares de bases de ADN (las partes de los genes que codifican proteínas), mediante un análisis, una secuencia del exoma completo, Whole Exome Sequencing (WES);
- o de los genes en su totalidad (exones e intrones), mediante el análisis denominado Whole Genome Sequencing (WGS).

## LAS DIFICULTADES DE LA SECUENCIACIÓN DE ALTO RENDIMIENTO

Permite analizar de forma rápida y eficiente una gran cantidad de genes a la vez para varios pacientes utilizando dispositivos potentes, rápidos y sensibles (secuenciadores).

De este modo se identifican numerosas variantes en numerosos genes. Pero su identificación requiere un análisis muy riguroso, la mayor parte del cual no tiene consecuencias. Por tanto, es importante realizar un análisis en profundidad de los datos, que requiere:

- grandes recursos de informáticos;
- habilidades avanzadas en genética de nefronoptisis, bioinformática y biogenética;
- y... tiempo: pasarán varios meses entre la secuenciación y la comunicación de los resultados al paciente.

La comunicación entre la clínica y la genética sigue siendo fundamental para interpretar los datos sobre las variaciones identificadas.

## ALGUNOS EJEMPLOS DE VARIACIONES GENÉTICAS

La naturaleza de la variación patogénica y la del gen en cuestión influyen en el fenotipo encontrado en los pacientes. Resulta:

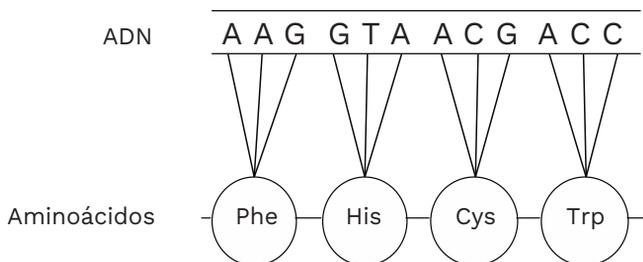
- gran variabilidad en la gravedad del daño renal;
- variabilidad en su edad de aparición y desarrollo;
- a una variabilidad del daño extrarrenal.

Esta variabilidad puede estar asociada a defectos más o menos importantes en la localización o funcionamiento de las proteínas codificadas por estos genes.

### ¿Cómo actúan?

Cambiar la secuencia de aminoácidos de una proteína mediante ciertas variaciones puede alterar la función de la proteína. Estas variaciones se pueden enumerar según las consecuencias que inducen a nivel de las proteínas sintetizadas.

## GEN NORMAL Y PROTEÍNA CODIFICADA



Porción del gen «normal» y cadena «normal» de aminoácidos. Los cuatro codones (formados por 3 bases consecutivas) AAG, GTA, ACG y ACC codifican los cuatro aminoácidos, fenilalanina, histidina, cisteína y triptófano.

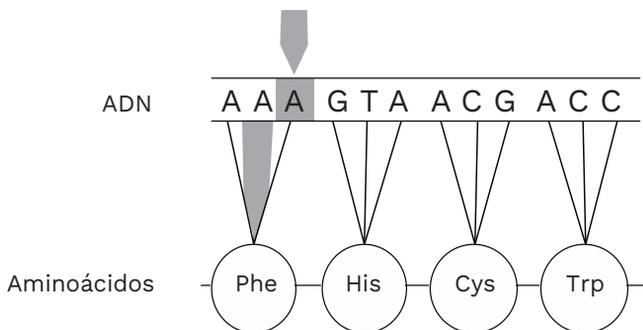
## UN EJEMPLO DE VARIANTE «SILENCIOSA»

La sustitución de un nucleótido por otro puede realizarse sin consecuencias para la proteína. Se cambia la secuencia del ADN, pero no la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada por el gen.

Esto se explica por la «redundancia» del código genético. De hecho, varios codones (la secuencia de tres bases) pueden codificar el mismo aminoácido.

La proteína no se modifica: esta variante, no expresada a nivel de fenotipo se conoce como silenciosa.

Ejemplo:

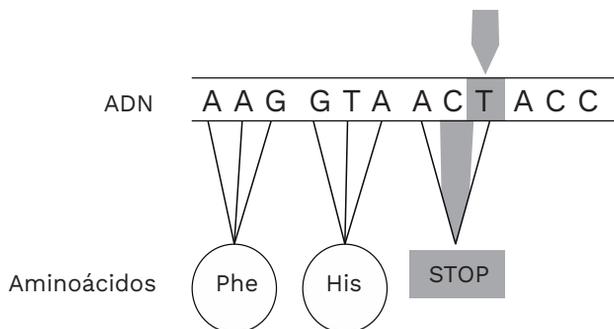


Porción del gen que porta la variante y la proteína codificada. La guanina (G) del codón AAG se reemplaza por adenina (A en negrita). Pero los codones AAG (normal) y AAA (portador de variación) codifican fenilalanina.

## UN EJEMPLO DE VARIANTE PATOGENICA «SIN SENTIDO»

La sustitución de un nucleótido por otro puede provocar la aparición de un codón de parada, que detiene prematuramente la traducción. La proteína se acorta y, a menudo, deja de funcionar. Ella pierde, por ejemplo, el sitio activo de una enzima o un dominio de interacción con otra proteína.

Un ejemplo



Porción del gen que porta la variante y la proteína codificada. La guanina (G) del codón ACG se reemplaza por timina (T en negrita). El codón ACT no codifica ningún aminoácido, lo que provoca una terminación prematura en la proteína.

## UN EJEMPLO DE VARIANTE PATOGENICA «MISSENSE»

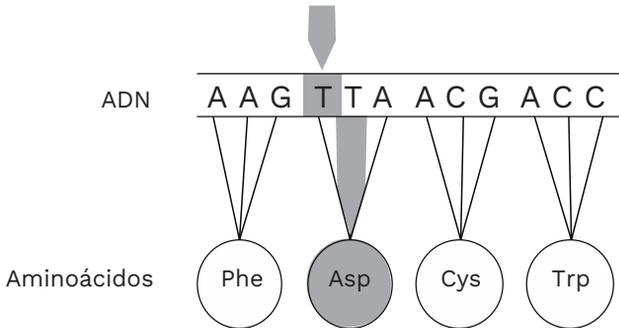
La sustitución de un nucleótido por otro puede modificar un aminoácido durante la traducción, es decir el paso de síntesis de proteínas cambiando el codón por el de otro aminoácido.

Las consecuencias a nivel celular y de organismo dependerán de las modificaciones estructurales y funcionales que sufra la proteína. Estos varían mucho.

Algunas de estas sustituciones se denominan:

- conservadoras: no provocan ninguna modificación de las propiedades de la proteína;
- no conservadoras: provocan un cambio más o menos significativo en las propiedades de la proteína que luego puede provocar defectos en el funcionamiento de la proteína y por tanto ser responsables de la enfermedad.

Un ejemplo



Porción del gen que porta la variante y la proteína codificada. La guanina en el codón GTA se reemplaza por timina (T en negrita). El codón TTA provoca la introducción de asparagina (Asp) en la proteína en lugar de histidina.

## LAS PROTEÍNAS

La nefronoptosis es causada por variantes patógenas que afectan a los genes que codifican las proteínas NPHP<sup>74</sup> o nefrocistina.

### SON PROTEÍNAS UBICUAS

Se expresan:

- a nivel del riñón: en las células epiteliales tubulares, en particular las que recubren los tubos distales y los tubos colectores;
- a nivel de la retina, el cerebro, el hígado, etc.

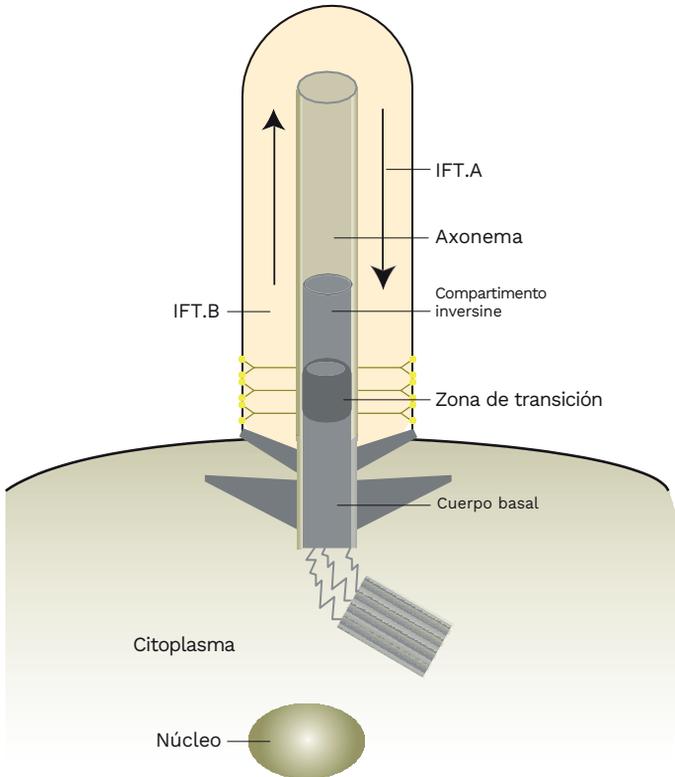
### ¿DÓNDE SE ENCUENTRAN EN EL CILIO?

Estas diferentes proteínas definen tres subdominios funcionalmente importantes en el cilio: la zona de transición, el compartimento de inversina y el cuerpo basal. La mayoría también están presentes en el interior del citoplasma de la célula (decimos que son citosólicas). Forman redes interactuando entre sí y con las demás proteínas a nivel del cilio primario y las uniones celulares (que aseguran la cohesión entre las células epiteliales).

<sup>74</sup> Las letras NPHP son el acrónimo de NéPHronoptise.

Más recientemente, se han identificado variaciones patogénicas en genes que codifican subunidades de los complejos IFT-A e IFT-B, necesarios para la función del cilio (transporte intraflagelar).

Para una minoría de ellos, los datos de la literatura son menos claros, pero algunos podrían estar asociados con el cilio o el cuerpo basal, mientras que otros no, aunque tienen funciones ciliares indirectas.



Localización de proteínas implicadas en la nefronoptosis en los diferentes compartimentos del cilio primario y en la célula.

# LOS GENES

## El gen *NPHP1*

### ***NPHP1*, GEN PRINCIPAL DE LA NEFRONOPTISIS**

*NPHP1* fue el primer gen identificado en 1997<sup>75</sup>. Sus variaciones patogénicas, descubiertas en el 28% de los pacientes jóvenes de la cohorte pediátrica Imagine, son la principal causa de nefronoptisis juvenil.

Ubicado en el cromosoma 2, el gen codifica una proteína, la nefrocistina 1, ubicada en la zona de transición donde interactúa con otras proteínas.

- La principal variante patogénica del gen *NPHP1* es una gran deleción homocigótica: afecta a cada uno de los dos cromosomas y afecta al gen completo en aproximadamente el 80% de los niños afectados.
- Pero en algunos pacientes, esta gran deleción sólo afecta a uno de los dos cromosomas. El otro cromosoma es el lugar de una anomalía diferente: se trata de una variación patogénica puntual, en la que una de las bases del ADN es reemplazada por otra.

### **ASPECTOS CLÍNICOS**

Las variaciones patogénicas que afectan al gen *NPHP1* provocan generalmente una nefronoptisis juvenil que, en ocasiones, puede aparecer tardíamente.

- El 70% de los pacientes presentan daño renal aislado.
- El 30% tiene afectación extrarrenal.

### **LOS OTROS GENES**

Las variaciones patogénicas que afectan a otros genes son responsables del 1 al 3%, o menos, del número total de pacientes.

Los datos epidemiológicos y clínicos relacionados con cada uno de estos genes se presentan en la tabla al final del capítulo.

<sup>75</sup> *NPHP1* fue identificado por un equipo de investigadores con experiencia en genética, biología celular, fisiopatología y nefrólogos y genetistas del hospital Necker-Enfants Malades de París. Saunier S, Calado J, Heilig R, Silbermann F, Benassy F, Morin G, Konrad M, Broyer M, Gubler M-C, Weissenbah J, Antignac C. Un nuevo gen que codifica una proteína con un supuesto dominio de homología src3 es un gen candidato para la nefronoptisis juvenil familiar. *Hum Mol Genet* 1997; 6 (13): 2317-23.

Año del descubrimiento del gen	Acrónimo gen (Ubicación del gen en un cromosoma)	Otros acrónimos	Proteína	Frecuencia	Forma	Tipo aislado / Síndromico	Daño extrarrenal si tipo Síndromico
<b>ZONA DE TRANSICIÓN</b>							
1997	<i>NPHP1</i> (2)	JBTS4 SLSN1	Nefrocistina 1	28%	Juvenil 60% Tardía 38%	Aislado 70% Síndromico 30%	Retinopatía Daño cerebeloso
2002	<i>NPHP4</i> (1)	SLSN4	Nefrocistina 4	2,3%	Juvenil 47% Tardía 53%	Aislado 70% Síndromico 30%	Retinopatía
2005	<i>NPHP5</i> (3)	IQCB1 SLSN5	IQ calmodulina-binding motivo-contiene proteína1	2,1%	Juvenil 40% Tardía 60%	Síndromico 100%	Retinopatía
2006	<i>NPHP6</i> (12)	CEP290 JBSTS5 MKS4 SLSN6	Centrosomal proteína de 290kDa	2,1%	Juvenil 36% Tardía 45%	Síndromico 100%	Retinopatía Daño cerebeloso
2007	<i>NPHP8</i> (16)	RPGRIP1L JBST7 MKS5	RPGRIP1-like protein	<1%	Juvenil*	Síndromico 100%	Daño cerebeloso Anomalía del desarrollo del cerebro
2009	<i>NPHP11</i> (8)	TMEM67 JBTS6 MKS3	Meckelina	1%	Juvenil 60% Tardía 40%	Síndromico 80%	Daño cerebeloso Anomalía del desarrollo del cerebro Fibrosis hepática
<b>COMPARTIMIENTO INVERSINA</b>							
2003	<i>NPHP2</i> (9)	INVS	Inversina	1,7%	Infantil 94%	Aislado 50% Síndromico 50%	Retinopatía Fibrosis hepática
2003	<i>NPHP3</i> (3)	MKS7 SLSN3	Nefrocistina 3	2,8%	Infantil 65% Juvenil 26% Tardía 9%	Síndromico 82% Aislado 28%	Retinopatía Fibrosis hepática
2008	<i>NPHP9</i> (17)	NEK8	Nunca en Mitosis A-relacionado Quinasa 8	<1%	Infantil	Síndromico 100%	Daño hepático Situs Inversus
2013	<i>NPHP16</i> (9)	ANKS6	Repetición de Ankyrin y SAM dominio –contiene proteína 6	<1%	Juvenil*	Aislado >50% Síndromico <50%	Daño hepático Situs Inversus

CUERPO BASAL							
2010	<i>NPHP10</i> (1)	SDCCAG8 SLSN7	Serológicamente definido cáncer de colon antígeno 8	<1%	Infantil 50% Juvenil 50%	Sindrómico 100%	Retinopatía
2012	<i>NPHP15</i> (11)	CEP164	Centrosomal proteína de 164kDa	<1%	Juvenil*	Sindrómico 100%	Retinopatía Daño cerebeloso
2014	<i>NPHP18</i> (12)	CEP83	Centrosomal Proteína de 83kDa	<1%	Juvenil*	Sindrómico 70% Aislado 30%	Daño cerebral Retinopatía Daño hepático
AXONEMA							
2015	<i>NPHP19</i> (6)	DCDC2	Doble cortina dominio – contiene proteína 2	<1%	Juvenil*	Sindrómico 100%	Fibrosis hepática
COMPLEJO DEL SISTEMA DE TRANSPORTE INTRAFLAGELAR IFT-A							
2011	<i>NPHP13</i> (4)	WDR19 SLSN8 IFT144	WD -repite contiene proteína 19	1,2%	Infantil 25% Juvenil 25% Tardía 50%	Sindrómico 100%	Daño óseo Fibrosis hepática Retinopatía Daño cerebeloso
2012	<i>IFT140</i> (16)	SRTD9	Transporta proteína 140 homóloga	1,1%	Infantil 50% Juvenil 50%	Aislado 17% Sindrómico 83%	Retinopatía Daño óseo
2014	<i>NPHP12</i> (2)	TTC21B JBTS11 IFT139	Tetricopéptido Repite proteína 21B	3,4%	Infantil 50% Juvenil 25% Tardía 25%	Aislado 13% Sindrómico 86%	Daño cerebeloso Daño óseo Retinopatía
COMPLEJO DEL SISTEMA DE TRANSPORTE INTRAFLAGELAR IFT-B							
2013	<i>NPHP17</i> (2)	IFT172	Intraflagelar Transporta Proteína 172 homóloga	<1%	Juvenil 33% Tardía 50%	Sindrómico 100%	Daño óseo Obesidad Daño hepático
2015	<i>TRAF3IP1</i> (2)	IFT54 SLSN9	TRAF3- interactuando proteína 1	<1%	Infantil 25% Juvenil 50% Tardía 25%	Sindrómico 100%	Retinopatía
CITOPLASMA DE LA CÉLULA							
2018	<i>NPHP20</i> (15)	MAPKBP1	Mitógeno – activado Quinasa- binding Proteína 1	<1%	Tardía*	Aislado 100%	-
2019	<i>NPHP21</i> (3)	ADAMTS9	A Desintegrina y metaloproteinasa con trombospodina motivos 9	<1%	Infantil*	Sindrómico 100%	Daño cerebeloso
NÚCLEO CELULAR							
2007	<i>NPHP7</i> (16)	GLIS2	Dedos de Zinc Proteína GLIS2	1 paciente	Tardío*	Sindrómico	Daño cerebral
2012	<i>NPHP14</i> (16)	JBTS19 ZNF423	Dedos de zinc Proteína 423	Ningún paciente	Infantil*	Sindrómico 100%	Daño cerebeloso

Lista de 23 genes implicados en la nefronoptisis, ordenados según la ubicación de las proteínas correspondientes dentro de los cilios. En orden de columnas, la fecha de descubrimiento del gen, su nombre y el cromosoma en el que se encuentra, los demás nombres del gen, la proteína codificada, la frecuencia, su forma, su tipo, posible daño extrarrenal.

Estos datos son los de la cohorte pediátrica del Imagine Institute. Por lo tanto, esta tabla no proporciona datos sobre la nefronoptisis en adultos.

## **OBSERVACIONES**

Algunos genes tienen un nombre doble o incluso triple. Cada gen recibe su nombre, generalmente en la primera publicación en la que aparece, una abreviatura o una sigla. Dependiendo del tipo de información disponible, este nombre representa la enfermedad asociada a una variación patogénica de este gen, o la vía metabólica en la que se produce la proteína que codifica, o la reacción bioquímica posiblemente catalizada, o incluso un tipo de interacción molecular. Los nombres de los genes no están «grabados en piedra». Por diferentes motivos, como la homogeneización de la nomenclatura entre especies o la caracterización más precisa de una función molecular, se les puede cambiar el nombre.

## **DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS**

Los datos de cohortes establecidas en países distintos de Francia pueden ser diferentes. Los datos proporcionados para el gen *NPHP14* son los de una cohorte extranjera.

### **1. Frecuencia.**

Los porcentajes corresponden a la proporción de pacientes que portan variaciones patogénicas para estos diferentes genes en comparación con el número de pacientes sometidos a pruebas con sospecha de nefronoptisis. Los pacientes muy poco frecuentes están marcados con un asterisco.

### **2. Forma de nefronoptisis (según la clasificación utilizada en la cohorte Imagine)**

- Juvenil: insuficiencia renal terminal que se manifiesta después de 5 años y antes o a la edad de 15 años;
- Infantil: insuficiencia renal terminal que se manifiesta antes o a la edad de 5 años;
- Tardía: insuficiencia renal terminal después de los 15 años.

### **3. Tipo de nefronoptisis:**

- Aislado: pacientes con daño renal aislado;
- Sindrómico: pacientes con daño renal asociado con uno o más daños extrarrenales.

---

# CONSEJO GENÉTICO EN LAS NEFRONOPTISIS

---

## CONSEJO GENÉTICO

### ¿CUÁLES SON SUS OBJETIVOS?

- Evaluar el riesgo de aparición de la enfermedad en los descendientes de una pareja, cuando una persona (niño o adulto) de la familia padece esta enfermedad.
- Informar a la pareja sobre posibles soluciones que les permitan tener hijos no afectados, en el caso de una patología especialmente grave y sin recursos terapéuticos.
- Informar al resto de la familia sobre la enfermedad y su modo de transmisión.

### ¿Quién gestiona?

El consejo genético se realiza por etapas donde cada participante tiene su rol.

#### **PRIMERA ETAPA**

El nefrólogo o nefrólogo pediatra establece el diagnóstico exacto de la enfermedad en el paciente afectado. Recopila antecedentes familiares para saber si otras personas están o han sido afectadas. Informa al paciente y/o a los padres -si es un niño- sobre las características clínicas y progresivas de la enfermedad.

Generalmente es él quien habla primero del papel de los factores genéticos en la enfermedad y pide al paciente, o a los padres, su consentimiento informado para realizar un estudio molecular, es decir la secuenciación de genes cuyas variaciones pueden ser responsables de la enfermedad.

Al obtener el consentimiento informado, se informa al paciente, o a los padres, de la obligación legal de informar a los demás miembros de la familia de la existencia de «una anomalía genética cuyas consecuencias graves pueden justificar medidas de protección o prevención, incluido el asesoramiento o la atención genética». Se le especifica el tiempo de espera para la obtención de resultados. Y se les enviarán los resultados durante una consulta individual.

En la mayoría de los casos, las muestras de sangre se toman del paciente y también de sus padres cuando es posible. Dependiendo de los resultados, se podrá discutir la posibilidad de ampliar también la investigación a hermanos y hermanas.

## **SEGUNDO PASO. EL GENETISTA CLÍNICO**

Seguidamente es recomendable que el paciente, o sus padres, sean derivados a un genetista que los conocerá durante una o más consultas. Previamente, el nefrólogo le transmite la información (clínica, biológica sobre el paciente). El genetista construye un árbol genealógico completo. Es fundamental el diálogo entre el genetista clínico y el biólogo molecular responsable del estudio genético. De hecho, el conocimiento en el campo de las ciliopatías progresa constantemente.

A la vista de los resultados del estudio genético, que ha permitido identificar variantes patógenas bialélicas (es decir, en el cromosoma de origen materno y en el cromosoma de origen paterno) que afectan a un gen de nefronoptosis, el genetista confirma el diagnóstico y el modo de transmisión de la enfermedad. Especifica el riesgo de ser afectado por la enfermedad para otros niños, ya sean hijos vivos (hermanos y hermanas) o futuros hijos, o para otros miembros de la familia.

Analiza con los padres de un niño afectado posibles soluciones (diagnóstico prenatal, diagnóstico preimplantacional) que les permitan tener hijos no afectados por la enfermedad en casos de enfermedades especialmente graves y sin recursos terapéuticos. Es el genetista quien recordará al paciente, o a sus padres, la obligación legal de informar al resto de miembros de la familia y se ofrecerá a verlos en consulta (o a derivarlos a otro genetista cercano a su domicilio).

Cada uno de estos puntos debe realizarse respetando las condiciones medicolegales bien conocidas por el genetista clínico.

## **¡ASESORAMIENTO GENÉTICO, TRABAJO EN EQUIPO!**

El consejo genético se basa en el trabajo en equipo que reúne al nefrólogo pediátrico, al nefrólogo, al genetista clínico, al biólogo molecular especializado en enfermedades renales genéticas y, frecuentemente, a un psicólogo.

## **Consejo genético en nefronoptosis**

Dependiendo de la edad, de los signos extrarrenales y del estadio de progresión de la enfermedad, el diagnóstico de nefronoptosis es más o menos difícil de realizar.

## ¿ES NECESARIA UNA CONSULTA SI SÓLO UNA PERSONA DE LA FAMILIA ESTÁ AFECTADA?

Como ocurre con cualquier enfermedad genética, incluso si sólo una persona está afectada, es necesario organizar una consulta de consejo genético para informar a los pacientes, o a los padres, del riesgo de aparición de la enfermedad en futuros hijos, para discutir, examinar a otras personas y recordar a la gente la necesidad de informar a sus familiares.

### ¿CUÁL ES EL RIESGO DE TRANSMISIÓN A LA DESCENDENCIA?

El paciente heredó una variación patogénica tanto de su padre como de su madre. El riesgo de transmisión a la descendencia de una pareja que ha tenido un hijo afectado es de 1 de cada 4 por cada nacimiento futuro, independientemente del sexo del niño.

Como ocurre con todas las enfermedades autosómicas recesivas, los padres de un niño afectado suelen ser portadores de una única copia del gen que porta la variación patógena sin consecuencias para su propia salud.

## PRIMERA SITUACIÓN. SE IDENTIFICAN LAS VARIACIONES RESPONSABLES

Actualmente, las variaciones responsables de la enfermedad se identifican en un gen de nefronoptosis en aproximadamente el 60% de los pacientes.

- La variación identificada con más frecuencia en pacientes con nefronoptosis juvenil es la delección del gen *NPHP1*. Pero esta delección no es rara: en la población general, se estima que está presente en el 0,25% de las personas. En consecuencia, la delección se encuentra frecuentemente en estado homocigoto (en cada uno de los dos cromosomas) en pacientes, incluso en ausencia de consanguinidad entre los dos padres.
- Para otras variaciones del gen *NPHP1* y para todos los demás genes de nefronoptosis, en países con una baja tasa de endogamia, el paciente suele haber heredado una variación diferente de cada uno de sus padres: se dice que es «heterocigoto compuesto». (o doble heterocigoto).
- Cuando los padres están emparentados, pueden portar la misma variación heredada de un ancestro común y haberla transmitido a su hijo, que entonces es «homocigoto» para esta variación.

## SEGUNDA SITUACIÓN. LA ANOMALÍA GENÉTICA NO ESTÁ IDENTIFICADA

En el 40% de los pacientes, el gen aún no ha sido identificado o las variantes responsables de la enfermedad se encuentran en regiones de genes conocidos que

no se exploran en los diagnósticos de rutina. También puede ocurrir que sólo se identifique una de las dos variantes.

En todas estas situaciones, el asesoramiento genético será más difícil. El genetista explicará la posible evolución del conocimiento y la posibilidad de volver a analizar los resultados según los avances científicos.

### **¡POSIBILIDADES DE DIAGNÓSTICO EN EL FUTURO!**

Los avances en las técnicas de diagnóstico molecular pueden permitir actualizar el asesoramiento genético varios meses o años después de un enfoque inicial.

### **¿INFORMAR A OTROS MIEMBROS DE LA FAMILIA?**

Durante la consulta genética, el médico indaga sobre la existencia de uniones entre personas emparentadas en las familias. Cuando existan tales uniones, las personas interesadas deberán ser informadas de la existencia de la enfermedad en la familia, de que se han identificado las variantes responsables de la enfermedad y de la posibilidad de someterse a pruebas.

Esta responsabilidad de información recae a priori en el médico que firmó el consentimiento para los estudios genéticos.

## **¿Debemos buscar la anomalía genética en miembros de la familia asintomáticos?**

La respuesta a esta pregunta es compleja. Debe tener en cuenta la singularidad de cada situación.

### **¿QUÉ DICE LA LEY EN ESPAÑA?**

Los términos de la ley para el diagnóstico molecular en una persona asintomática son los siguientes (reconocido en la Ley 14/2007 de Investigación biomédica)<sup>76</sup>:

«deben ser prescritas por un profesional cualificado con criterios de pertinencia, realizarse bajo consentimiento informado y vinculadas al consejo genético pre y post prueba (que establece el marco jurídico para las pruebas genéticas no solo en la investigación sino también en el contexto clínico asistencial). Hasta la edad legal de los 18 años el consentimiento, lo otorgan los padres/tutores por representación. Pero la Ley de Autonomía del paciente reconoce capacidad para

<sup>76</sup> Ver capítulo Nefronoptosis y embarazo.

otorgar consentimiento directo sin representación a los mayores de 16 años y el menor tiene derecho a ser oído respecto a las actuaciones que afectan a su salud como regla general en función de su madurez (Ley del Menor, Código civil, Ley de autonomía del paciente».

### ¿QUÉ HACEMOS EN LA PRÁCTICA?

El genetista debe, caso por caso, sopesar los impactos positivos y negativos del análisis genético molecular en el familiar sano, a menudo con la ayuda de un psicólogo.

Se debe tener cuidado de dar tiempo a los padres de hermanos asintomáticos para reflexionar a fin de preservar el principal interés de su hijo. Asimismo, no se debe arriesgar la pérdida de oportunidad para la salud de un familiar (a menudo un hermano).

### ¿CUÁLES SON LOS IMPACTOS POSITIVOS?

La búsqueda de la anomalía genética en un familiar sano puede permitir:

- evitar diagnósticos tardíos que conduzcan a una pérdida de oportunidades en el tratamiento de la enfermedad renal crónica (retraso en el tratamiento del crecimiento, retraso en el tratamiento de la anemia, etc.);
- tranquilizar a las personas que no son portadoras de la variante patógena: la probabilidad de no verse afectados es del 75%;
- eliminar la incertidumbre y la ansiedad que de ella resulta.

### ¿CUÁLES SON LOS IMPACTOS NEGATIVOS?

Si se trata de un niño, el principal impacto negativo es la carga psicológica, para él y sus padres, de saber, a veces con muchos años de antelación en las formas juveniles de la enfermedad, que algún día desarrollará insuficiencia renal aunque actualmente goza de buena salud.

## DIAGNÓSTICO PRENATAL

### DIAGNÓSTICO PRENATAL EN ESPAÑA

Al igual que el diagnóstico genético, el diagnóstico prenatal en España<sup>77</sup> se inscribe en un cuadro jurídico estricto: «Se entiende por diagnóstico prenatal las prácticas médicas destinadas a detectar en el útero, en el embrión o en el feto, una enfermedad de particular gravedad e inaccesible a tratamiento el día del diagnóstico. Debe ir precedido de una consulta médica para asesoramiento ge-

<sup>77</sup> La legislación difiere según el país.

nético por parte de un médico que desempeñe su actividad en un centro multidisciplinario de diagnóstico prenatal<sup>78</sup>».

## ¿CUÁNDO Y CÓMO HACER UN DIAGNÓSTICO PRENATAL?

El diagnóstico prenatal puede estar relacionado con:

- la detección de signos de alerta ecográficos (que revelan anomalías morfológicas);
- la presencia de una enfermedad genética conocida en la familia.

Los tejidos estudiados pueden ser:

- líquido amniótico; se realiza una muestra de líquido amniótico (o amniocentesis) a partir de la semana 15 de amenorrea;
- las vellosidades coriónicas (células de la placenta) de la undécima semana de amenorrea;
- raramente sangre del cordón umbilical.

Los exámenes que se realizan a partir de estas muestras son variados, dependiendo de la patología buscada. Pueden ser cromosómicos, moleculares, bioquímicos, infecciosos, hematológicos.

## PETICIÓN DE LOS PADRES

Una pareja (desde el punto de vista jurídico, una mujer) puede verse obligada a solicitar un diagnóstico prenatal cuando existe riesgo de tener un hijo que padezca una enfermedad considerada grave e incurable, y sin recursos terapéuticos. En la mayoría de los casos, la petición de la pareja es realizar una interrupción médica del embarazo temprano si el feto está afectado.

Cada solicitud es examinada por un comité clínico que debe dar fe de la gravedad e incurabilidad de la enfermedad diagnosticada. Cuando se acepte la solicitud y si el feto está afectado, se podrá realizar la interrupción médica del embarazo si la pareja mantiene su solicitud.

En España, la interrupción médica del embarazo puede realizarse legalmente libremente hasta la semana 14 de embarazo, y hasta la semana 22 ante malformaciones fetales o enfermedad grave en la madre, pero el diagnóstico molecular prenatal temprano se realiza con mayor frecuencia mediante una biopsia de vellosidades coriónicas entre las semanas 11 y 13 de gestación. A partir del ADN extraído de esta biopsia, el estudio molecular permite determinar si el feto porta o no las variaciones genéticas responsables de la patología.

Las decisiones del comité clínico varían dependiendo de las diferentes formas de enfermedad renal, daño extrarrenal y la historia de cada familia.

---

<sup>78</sup> Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.

# DIAGNÓSTICO PREIMPLANTACIONAL

El diagnóstico preimplantacional es un diagnóstico biológico que se realiza a partir de células extraídas de uno o más embriones concebidos in vitro. Conduce a la implantación en el útero materno de embriones seleccionados cuyo estado genético no afectado (es decir, que no presentan variaciones patogénicas) se ha establecido de antemano.

El desarrollo técnico es necesario para cada variación patógena. Ayuda a evitar la interrupción médica del embarazo. Pero la complejidad del método y la baja tasa de embarazos llevados a término son actualmente limitaciones importantes.

## REGLAS LEGALES

A diferencia de otros países, en España el diagnóstico preimplantacional está sujeto al mismo estricto marco legal que el diagnóstico prenatal. Sólo se practica bajo ciertas condiciones:

- la pareja corre el riesgo de dar a luz a un niño con una enfermedad genética de particular gravedad reconocida como incurable en el momento del diagnóstico;
- se ha identificado con precisión en los padres la anomalía o anomalías responsables de la enfermedad.

Cada solicitud se discute en un comité asociado a uno de los centros de diagnóstico preimplantacional autorizados en España.

---

# ¿Y LA INVESTIGACIÓN EN NEFRONOPTISIS?

---

## EL DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS GENES

**D**urante los últimos diez años, los equipos de investigación franceses han contribuido significativamente a la identificación y caracterización de los genes implicados en la aparición de la nefronoptisis.

A partir de una gran cohorte de pacientes formada por más de 1.000 familias recogidas a través de una red clínica multicéntrica y gracias al desarrollo de estrategias innovadoras de secuenciación del exoma completo o secuenciación dirigida del exoma, los investigadores participaron en la caracterización de más de la mitad de los genes identificados hasta la fecha. Se han descubierto anomalías genéticas en aproximadamente el 60% de los pacientes con nefronoptisis.

A pesar de estos avances, el 40% de los pacientes que presentan daño renal aislado o daño renal asociado a daño extrarrenal compatible con un diagnóstico de ciliopatía, no tienen anomalías genéticas identificadas en genes conocidos.

### ¿CUÁLES SON LOS OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN ACTUAL?

Identificar:

- otros genes que pueden estar implicados en la enfermedad mediante análisis del exoma completo;
- otros tipos de variantes patogénicas presentes en regiones reguladoras no codificantes de genes mediante análisis del genoma completo.

### ¿CUÁLES SON LAS DIFICULTADES DEL ANÁLISIS GENÉTICO?

En el diagnóstico genético, los métodos de secuenciación detectan una gran cantidad de variaciones genéticas en la secuencia de nucleótidos de los genes del paciente que se compara con la secuencia de nucleótidos de «referencia» del gen dado.

#### Primera situación

Cuando en un paciente se destacan variaciones patogénicas en un gen de nefronoptisis ya conocido, se establece el diagnóstico genético. El genetista puede devolver el resultado a este paciente como parte de su proceso de atención.

## Segunda situación

Cuando se encuentran variaciones en un gen nuevo que puede causar una enfermedad, ese gen se denomina gen candidato. Estas variaciones deben ser validadas por el laboratorio de investigación para demostrar su responsabilidad en la enfermedad.

### ¿Cómo validar un gen candidato?

Para confirmar la implicación de este gen, es necesario demostrar que induce anomalías renales compatibles con las observadas en las ciliopatías cuando sus funciones están alteradas en modelos celulares y/o en modelos animales. Si, por ejemplo, las células colocadas en cultivo o animales en los que este gen se ha vuelto defectuoso desarrollan características fisiopatológicas típicas de la enfermedad estudiada (como, por ejemplo, un defecto en la formación del cilio, un defecto en la función ciliar, enfermedad renal), el gen puede ser validado.

Una vez realizada la validación, el gen candidato se convierte en el gen causal, es decir, uno de los genes cuyas variaciones patogénicas son responsables de la enfermedad. Por tanto, su identificación permite reconocer a los pacientes portadores de variaciones patogénicas en este nuevo gen, en particular incluyéndolo en los diferentes paneles (exomas diana).

### ¿CUÁLES SON LOS LÍMITES ACTUALES DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO?

El diagnóstico de nefronoptosis, basado en las manifestaciones clínicas, se confirma luego mediante la identificación del gen que porta la variación patogénica. Sin embargo, incluso en pacientes cuyo gen causal ha sido identificado, es imposible predecir:

- cuál será la gravedad de la enfermedad;
- en qué momento aparecerán los primeros síntomas si el paciente está asintomático en el momento del diagnóstico;
- cómo de rápido progresará la enfermedad.

#### LAS DOS PREGUNTAS CRUCIALES

- Poder detectar más tempranamente a los pacientes con riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica.
- Ser capaz de predecir la velocidad de progresión de la enfermedad.

# IDENTIFICAR BIOMARCADORES DE DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

## OTRA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Este eje, complementario a la identificación de genes, es la caracterización de los mecanismos celulares que permiten explicar el desarrollo de las lesiones renales observadas, es decir, la fibrosis renal, las dilataciones tubulares, la formación de quistes en el riñón y el desarrollo de lesiones en otros órganos.

## ES NECESARIO DETERMINAR

- Las funciones celulares de las proteínas alteradas.
- Las proteínas asociadas con las que interactúan estas proteínas.
- La cascada de alteraciones inducidas por la inactivación de estas proteínas.

## ¿QUÉ ESTUDIAREMOS EN ESTOS MODELOS?

Los defectos ciliares (anomalías en el porcentaje de células ciliadas, longitud de los cilios, organización y composición de los cilios) se analizan mediante diferentes técnicas de microscopía u otras técnicas para estudiar su función como «antenas de señalización».

También se analizan otros procesos celulares relevantes para una enfermedad como la nefronoptosis, como por ejemplo los mecanismos de formación de uniones entre las células epiteliales renales durante el desarrollo de las nefronas. Estos análisis se llevan a cabo en células de pacientes, cultivadas in vitro, así como en tejidos de animales, conocidos como modelos, en los que también se puede estudiar la función renal.

Estos estudios proporcionan una mejor comprensión de la función de las proteínas NPHP y el impacto de las variantes patogénicas encontradas en los pacientes y, en última instancia, comprender los procesos fisiopatológicos responsables de la enfermedad.

## ¿CUÁLES SON LAS CONCLUSIONES DE ESTOS ESTUDIOS?

Los defectos así caracterizados permitirán asociar proteínas cuya expresión o estructura están alteradas con la disfunción renal y la evolución del daño renal.

Estas proteínas, cuya expresión está desregulada, se utilizarán como marcadores diagnósticos y pronósticos de insuficiencia renal y de respuesta al tratamiento en pacientes con riesgo de insuficiencia renal crónica.

# CRIBADO DE MOLÉCULAS CON FINES TERAPÉUTICOS

A pesar de la variabilidad bastante grande en la edad de aparición, las diferentes formas de nefronoptosis conducen inevitablemente a una insuficiencia renal terminal.

Actualmente no existe un tratamiento específico. La única opción terapéutica tolerable es el trasplante de riñón.

## IDENTIFICAR SOLUCIONES TERAPÉUTICAS ES CRUCIAL

- Debemos frenar la progresión de la insuficiencia renal crónica.
- Se debe retrasar la diálisis o el trasplante.

## ¿SON POSIBLES LOS ENSAYOS CLÍNICOS?

Hasta la fecha, no se han realizado ensayos clínicos en pacientes con nefronoptosis. Una de las principales limitaciones para la realización de estos ensayos es la edad de los pacientes, ya que la mayoría son menores de 18 años<sup>79</sup>.

## INVESTIGACIÓN SOBRE LA NEFRONOPTISIS INFANTIL

Las formas infantiles de nefronoptosis dejan muy poco tiempo para intervenir, tiempo que llamamos ventana terapéutica, antes de la insuficiencia renal terminal. El trasplante de riñón es la única opción actualmente.

Estas formas infantiles también se diferencian de las formas de nefronoptosis juvenil y adulta por la presencia de numerosos quistes, lo que sugiere diferentes mecanismos fisiopatológicos.

Los modelos de ratón para los genes *NPHP3* y *NPHP9* desarrollan enfermedades quísticas del riñón. Estos modelos se han utilizado para probar moléculas dirigidas a enfermedades quísticas del riñón, como la poliquistosis renal autosómica dominante. Estos estudios han puesto de relieve el efecto beneficioso de moléculas, entre ellas el Tolvaptán, que inhibe la producción de un mediador implicado en la expansión de los quistes y actualmente se propone para el tratamiento de pacientes adultos con poliquistosis renal autosómica dominante<sup>80</sup>.

Sin embargo, parece difícil utilizar estas moléculas en niños cuya enfermedad renal es diferente y progresa demasiado rápido como para esperar un efecto beneficioso.

<sup>79</sup> Ver Anexos: Investigación en pacientes menores.

<sup>80</sup> Esta molécula, utilizada a largo plazo en el tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante, frena la progresión de quistes e insuficiencia renal. Pero su uso está limitado por los efectos adversos.

## INVESTIGACIÓN SOBRE NEFRONOPTISIS JUVENIL

Actualmente se están llevando a cabo investigaciones para identificar posibles terapias específicas para la nefronoptisis juvenil, que se caracteriza por la importancia de la fibrosis renal y la rareza de los quistes.

La edad de aparición de la insuficiencia renal, más tardía que en la forma infantil, deja una ventana terapéutica suficiente para esperar la implementación de una intervención farmacológica.

En la investigación se ha implementado una estrategia de cribado de moléculas ya validadas clínicamente para otras patologías (lo que se denomina «re-posicionamiento de moléculas»). Utiliza células tubulares renales de pacientes, aisladas de su orina.

El objetivo es:

- identificar moléculas capaces de corregir defectos ciliares encontrados en células de pacientes;
- luego probar estas moléculas en modelos de ratón en los que estos mismos genes *NPHP* han sido inactivados.

### ¡IDENTIFICADA UNA MOLÉCULA PROMETEDORA!

Se identificó y validó un compuesto en células tubulares renales de pacientes que portaban una deleción homocigótica del gen *NPHP1*.

Sus efectos terapéuticos permiten corregir los defectos de los cilios observados en las células del paciente. Estos efectos fueron confirmados por la mejora de las lesiones renales en un modelo de ratón invalidado para el gen *NPHP*<sup>81</sup>.

Estos alentadores estudios continúan actualmente. A largo plazo mejorarán la calidad de vida de los pacientes que padecen nefronoptisis desde el punto de vista diagnóstico, pronóstico y terapéutico.

## MODELOS CELULARES, MODELOS ANIMALES

Estos modelos desempeñan un papel importante en la identificación de moléculas capaces de restaurar los cilios funcionales en los pacientes.

---

81 El gen *Nphp1* es el equivalente en ratón del gen *NPHP1* en humanos.

# Modelos derivados del paciente

Es importante aclarar que los pacientes siguen siendo el mejor modelo de su enfermedad: la información esencial sobre los mecanismos de la patología se obtiene cuando se estudian las células de los propios pacientes.

Destacando los mecanismos y señales celulares que pasan a través del cilio y que se alteran en los pacientes tiene como objetivo desarrollar enfoques terapéuticos específicos que permitan compensar la ausencia de estas señales.

## ESTUDIO DE LAS CÉLULAS TUBULARES RENALES DEL PACIENTE

La orina de pacientes no trasplantados proporciona una fuente no invasiva de material celular. A partir de muestras de orina es posible aislar y luego cultivar las células epiteliales renales que recubren la pared de los tubos renales, donde se encuentran principalmente las proteínas defectuosas en la nefronoptosis. Por tanto, estas células permiten estudiar directamente la anomalía genética causal en el paciente.

Después de la recogida de orina, el uso de medios de crecimiento específicos permite seleccionar y amplificar las células tubulares renales. Para estimular la proliferación de células tubulares adherentes, se modifica la composición del medio a partir del tercer día. Los primeros focos celulares se pueden observar aproximadamente una semana después, a veces más tarde.

### ¿QUÉ ESTUDIOS SE OFRECEN?

La población de células obtenida en la orina del paciente proviene de diferentes partes de la nefrona: es posible detectar células del túbulo proximal (30 a 40% de las células), del asa de Henle, del túbulo distal y del canal colector.

1. A partir de estas células tubulares en cultivo se podrán formar cilios primarios que permitirán analizar:
  - el porcentaje de células ciliadas, la longitud de los cilios, la composición de los cilios;
  - la influencia de las variaciones patógenas sobre estos diferentes parámetros ciliares;
  - el efecto de las moléculas candidatas sobre estos parámetros.
2. Sobre estas células se pueden realizar otros estudios, como por ejemplo el estudio de la expresión génica (lo que se llama transcriptoma: el conjunto de ARN mensajeros resultantes de la transcripción<sup>82</sup> del genoma), que permite identificar las células vías de señalización interrumpidas en pacientes y el efecto de las moléculas probadas.

---

82 Ver Capítulo: Algunas nociones de genética.

3. Estas células también producen pequeñas vesículas que se liberan al entorno extracelular, como por ejemplo en la orina. Podrían utilizarse como biomarcadores, ayudas de diagnóstico y predictores de la progresión de la enfermedad.

## Organismos modelo

Un organismo modelo es una especie no humana, estudiada en profundidad en el laboratorio para comprender uno o más fenómenos biológicos. La fisiología de un organismo modelo es similar a la de una o más especies. Por tanto, las observaciones de un fenómeno biológico extraídas de la investigación sobre este organismo modelo pueden ser, al menos parcialmente, válidas para otras especies, incluida la humana.

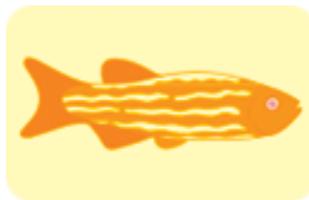
Esta transferencia de conocimiento de una especie a otra es posible gracias al origen común de todos los organismos vivos, la conservación del metabolismo y una parte común del patrimonio genético durante la evolución en los vertebrados (los peces) y especialmente entre los mamíferos (ratones, ratas, macacos).

Los organismos modelo permiten lograr avances significativos en la comprensión del desarrollo y los procesos fisiopatológicos; por tanto, sirven como herramientas de modelización de enfermedades humanas. Permiten realizar estudios complejos o imposibles sobre nuestra especie o las más cercanas a nosotros (los grandes simios) por razones técnicas y éticas.

Sin embargo, las extrapolaciones de un organismo a otro deben hacerse con cautela, porque los datos obtenidos en organismos modelo no siempre son transponibles a los humanos, ya que cada organismo tiene sus especificidades.

Los dos modelos animales estudiados en el contexto de la nefronoptisis son el pez cebra y el ratón. En estos modelos se podrían establecer las funciones de la mayoría de las proteínas implicadas en la nefronoptisis y enfermedades asociadas.

Pez cebra



El pez cebra es una especie de pez tropical que mide entre 4 y 5 centímetros en su edad adulta. Su nombre proviene de las franjas longitudinales de color azul acero que adornan su cuerpo en toda su longitud. Se encuentra de forma natural

en forma de pequeños cardúmenes en la India, en campos de arroz, aguas estancadas y pequeños arroyos de movimiento lento.

Tiene 26.000 genes codificantes, uno de los genomas más grandes para un vertebrado, debido a la duplicación de ciertos genes.

Desde finales de los años 1990, se utiliza habitualmente en la investigación como organismo modelo, en particular para el análisis de genes ciliares, debido a sus múltiples ventajas:

- por su tamaño ocupa poco espacio, su cría es fácil y no cuesta mucho;
- se reproduce rápidamente y en grandes cantidades;
- su desarrollo es uniforme entre individuos y es rápido, ya que se convierte en adulto en menos de tres meses.

## **CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE SU DESARROLLO**

El embrión de pez:

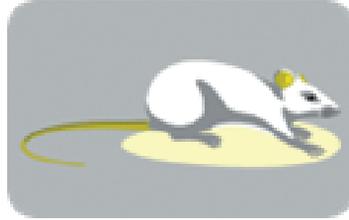
- se desarrolla rápidamente, fuera del cuerpo materno;
- tiene numerosos órganos ciliares en las primeras etapas de la embriogénesis;
- es transparente, lo que facilita la observación de los cilios y sus movimientos;
- su riñón funcional, llamado pronefros, se asemeja al riñón en desarrollo de los mamíferos (en una versión simplificada): está formado por un glomérulo del que parten dos tubos que recorren todo el cuerpo del animal hasta la cloaca (el extremo común con el intestino).

El pronefros está formado por células multiciliadas y células monociliadas. Aunque el pronefros contiene cilios móviles que están ausentes en el epitelio renal de los mamíferos, los defectos ciliares también conducen a la formación de quistes (llamados quistes pronefricos).

## **LOS EXPERIMENTOS**

1. Es posible inactivar un gen que se cree responsable de la enfermedad (el gen candidato) inyectando moléculas de ARN sintetizadas en el laboratorio, lo que llamamos morfolin. Estas moléculas interferirán/bloquearán la expresión del gen diana y la proteína correspondiente. Este bloqueo permite caracterizar rápidamente las funciones de este gen in vivo. Los embriones/larvas tratadas de esta manera se denominan morfantes; es posible analizarlos hasta 5 días de edad. El bloqueo de los genes ciliares provoca anomalías en varios órganos, incluidos quistes en el pronefros.
2. En segundo lugar, es posible «complementar» los morfantes con la versión humana del gen. Esto permite anular el efecto de los morfolin y estudiar las consecuencias funcionales de las variaciones genéticas identificadas en los pacientes. De hecho, una versión del gen humano que porta variaciones patógenas y deletéreas ya no será capaz de anular los efectos de los morfolin, lo que permite validar su efecto patógeno.

## Ratón



El ratón es un organismo modelo ampliamente utilizado en la investigación biomédica. Tiene muchos intereses:

- su altura (10 centímetros) y su peso (35 gramos de media);
- su corta vida útil (alrededor de un año);
- su rápido ritmo de reproducción (de 3 a 8 crías por camada y una gestación de 21 días);
- y... ¡su coste razonable!

La secuenciación completa del genoma del ratón ha demostrado el interés de este modelo: el 90% de los genes humanos tienen un equivalente en el ratón (decimos que son ortólogos), lo que permite desarrollar enfoques genéticos y funcionales válidos.

### LOS EXPERIMENTOS

Ahora es posible inactivar completamente un gen o inactivarlo específicamente en un determinado órgano y de forma controlada en el tiempo. De este modo, es posible crear y estudiar ratones en los que los genes ortólogos de los genes asociados a la nefronoptisis en humanos estén invalidados (dejados no funcionales).

Algunos de estos modelos no son viables porque los genes, como los genes de transporte intraflagelar (IFT), son esenciales para el desarrollo. Este problema ahora se puede solucionar.

La mayoría de los ratones desarrollan fenotipos compatibles con la enfermedad humana tanto en el riñón como en los diferentes órganos (retina, esqueleto, cerebro).

1. La invalidación total de los genes *NPHP* (que no necesariamente corresponde a las variaciones patogénicas observadas en los pacientes) da como resultado riñones multiquisticos y enfermedades renales que se asemejan a la nefronoptisis infantil y a la poliquistosis renal. Los modelos de nefronoptisis juvenil (invalidación de los genes *NPHP1*, *NPHP4*, *NPHP5*) no desarrollan la fibrosis característica de la enfermedad renal humana. Sólo el ratón invalidado para el

gen *NPHP7* presenta un fenotipo renal similar al encontrado en los pacientes. Pero la rareza de las variaciones patogénicas de este gen en humanos ha limitado por el momento el interés de este modelo para el desarrollo de enfoques terapéuticos.

2. El estudio de ratones invalidados para los genes *NPHP1* y *NPHP4* muestra que estos ratones presentan ceguera e infertilidad, pero no desarrollan un fenotipo renal importante, aparte del desarrollo de dilatación de los tubos renales. Esto sugiere que estos genes no son cruciales para el desarrollo renal en esta especie, ni para mantener el equilibrio del ambiente interno.

## Organoides

Un organoide es una estructura tridimensional obtenida a partir de células madre. Estas células son capaces, en determinados entornos, de autoorganizarse y diferenciarse para obtener los diferentes tipos celulares que constituyen un órgano determinado. De este modo se podrían obtener organoides para reproducir el cerebro, los pulmones, el hígado y los riñones.

La posibilidad de derivar estos organoides a partir de células de pacientes proporciona una nueva herramienta que permite:

- probar el impacto de las variaciones patógenas presentes en los pacientes sobre la diferenciación de diferentes órganos o tipos de células específicas dentro de estos órganos;
- probar moléculas o nuevos enfoques terapéuticos<sup>83</sup> en el contexto humano.

### **LAS CÉLULAS MADRE**

Las células madre pluripotentes son células capaces de diferenciarse en cualquier otro tipo de células que formen diferentes órganos. Normalmente están presentes en las primeras etapas del desarrollo embrionario. Pero es posible reprogramar linfocitos (glóbulos blancos) o fibroblastos (obtenidos de la piel) en células madre.

### **DIFERENCIACIÓN DE UN ORGANOIDE RENAL**

Como ocurre con otros órganos, es posible obtener organoides renales siguiendo complejos protocolos, establecidos inicialmente por laboratorios pioneros en este campo.

Estos protocolos permiten obtener estructuras que corresponden a nefronas que presentan un glomérulo conectado a un túbulo que tiene una parte proximal y una parte distal; otros protocolos permiten obtener tubos colectores. Lo ideal

---

<sup>83</sup> Este enfoque reveló todo su potencial para la COVID y permitió caracterizar los mecanismos de infección del tejido pulmonar por el SARS-COV-2 y probar el efecto de las moléculas.

sería poder fusionar estos dos tipos de organoides. Estos organoides tampoco están conectados a vasos sanguíneos: no producen orina. Por tanto, no hay flujo dentro de los túbulos.

La situación no es perfecta. Estamos lejos de poder probar la función renal en estas estructuras, pero el progreso es rápido en este fascinante campo.

## POSIBLES EXPERIMENTOS

Aunque los estudios factibles sobre organoides son limitados, es posible estudiar mediante diferentes técnicas el impacto de las variaciones patogénicas presentes en los pacientes en su diferenciación, ya sea en el número de nefronas o en la diferenciación de diferentes partes de la nefrona.

La única publicación hasta el momento sobre ciliopatías ha permitido determinar los defectos de epitelización de las células tubulares aislándolas de organoides y estudiando sus propiedades una vez colocadas en cultivo.

También se ha demostrado que es posible inducir quistes en los organoides de modelos de enfermedad renal poliquística autosómica dominante mediante ciertos tratamientos farmacológicos.

También es posible estudiar la fibrosis controlando el número de fibroblastos presentes, ya sea «de forma natural» o tratando los organoides con inductores farmacológicos.

En el contexto de la nefronoptosis, los estudios se encuentran en las primeras etapas. Una vez identificados los fenotipos (fibrosis, quistes), será posible tratar estos organoides con las diferentes moléculas que se han identificado o se habrán identificado.

## ¿EL FUTURO?

Un trabajo<sup>84</sup> del equipo de investigación del Imagine Institute en colaboración con la empresa Medetia<sup>85</sup>, publicado en abril de 2022, muestra que, entre los 1120 compuestos estudiados, los derivados de la prostaglandina<sup>86</sup> E2 (PGE2), son muy buenas moléculas candidatas. Parecen particularmente eficaces para restaurar la

---

84 Garcia H, Serafin AS, Silbermann F, Porée E, Viau A, Mahaut C, Billot K, Birgy É, Garfa-Traore M, Roy S, Ceccarelli S, Mehraz M, Rodriguez PC, Deleglise B, Furio L, Jabot-Hanin F, Cagnard N, Del Nery E, Fila M, Sin-Monnot S, Antignac C, Lyonnet S, Salomon R, Annereau JP, Benmerah A, Delous M, Briseño-Roa L, Saunier S. Agonists of prostaglandin E2 receptors as potential first in class treatment for nephronophthisis and related ciliopathies. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 May 3 ;119(18).

85 Medetia es una startup (creada en la plataforma Lab-in-labs del Instituto de Enfermedades Genéticas Imagine) especializada en la investigación y desarrollo de moléculas terapéuticas para el tratamiento de ciliopatías graves en niños.

86 Moléculas de ácidos grasos producidas por muchos tejidos y que desempeñan diversas funciones en la comunicación y regulación entre las células del cuerpo. La prostaglandina 2, sintetizada en el riñón, participa en la formación y excreción de orina. Gracias a sus propiedades, los análogos sintéticos de las prostaglandinas se utilizan como fármacos para diversas indicaciones. El siguiente paso de este estudio es mostrar la eficacia de estas moléculas sobre los síntomas de la nefronoptosis estudiándolas en modelos más cercanos a la enfermedad, en particular en organoides de riñón humano.

ciliogénesis y/o la longitud de los cilios tanto en células derivadas de la orina de pacientes como en modelos animales como el pez cebra y los ratones. Además, este trabajo muestra que estas moléculas pueden reducir el daño a los túbulos renales y también mejorar el daño a la retina en animales que portan variaciones patógenas del gen *NPHP1*.

Este descubrimiento podría beneficiar no sólo a los pacientes con nefronop-tisis, sino también a los pacientes con ciliopatía con afectación ocular.

---

# NEFRONOPTISIS EN PAÍSES EN DESARROLLO

---

Lamentablemente, la nefronoptisis, como cualquier enfermedad renal crónica en niños, no es una prioridad de salud pública en la mayoría de los países en desarrollo. La alta tasa de endogamia sólo empeora la situación.

En varios de estos países esta enfermedad no está cubierta por el Estado. Es el propio paciente quien debe pagar los costes de su tratamiento, lo que conlleva un verdadero problema de discriminación social.

## **UNA FRECUENCIA IMPRECISA**

Los datos estadísticos a menudo son inexistentes. La falta de datos se debe en ocasiones a la ausencia de registros nacionales o incluso a la ausencia de un diagnóstico bien definido en pacientes con enfermedad renal crónica.

## **A MENUDO UN DIAGNÓSTICO TARDÍO**

La aparición insidiosa de nefronoptisis, con poliuria-polidipsia, conlleva un retraso en el diagnóstico. El niño generalmente acude a consulta cuando ya presenta una enfermedad renal crónica en un estado avanzado. A veces, es la combinación de daño renal y daño extrarrenal (ojos, hígado, huesos, sistema nervioso) lo que conduce al diagnóstico.

Pero no siempre se realiza el diagnóstico preciso de nefronoptisis. Antes de pasar a un estadio avanzado de la enfermedad renal, sería necesario un estudio genético, que rara vez se realiza, o en su defecto una biopsia renal precoz, siendo entonces muy difícil el diagnóstico histológico.

## **UN DIAGNÓSTICO GENÉTICO NO SIEMPRE REALIZADO**

Debido a su alto costo y la frecuente falta de cobertura de seguridad social, no siempre se realiza el estudio genético.

Sin embargo, cuando este estudio pudo realizarse (paciente acomodado, cobertura de seguridad social adecuada, apoyo del laboratorio de genética), se describieron varias anomalías genéticas (en Pakistán, Irán, Turquía, Egipto, Marruecos).

## **UN DESARROLLO SEVERO**

Lo más frecuente es que el niño acuda a consulta cuando ya presenta un estado avanzado de insuficiencia renal. El tratamiento es entonces mucho más difícil

ante importantes trastornos hidroelectrolíticos, anemia grave, retraso evidente del crecimiento, hiperparatiroidismo secundario muy avanzado.

Las sesiones de hemodiálisis o diálisis peritoneal se realizan en condiciones subóptimas, muchas veces de forma urgente. En ocasiones se interrumpen tras las primeras sesiones por motivos económicos, familiares, etc.

### **CUIDADO DIFÍCIL**

Los obstáculos están relacionados con varios factores, a saber:

- La dificultad para hacer llegar el mensaje a los padres (a veces teniendo un nivel cultural bajo, o convicciones personales).
- Falta de nefrólogos pediátricos.
- Personal de enfermería especializado casi ausente.
- Un servicio dietético muchas veces inexistente.
- Una unidad de psicología a menudo abrumada.
- Una plataforma técnica hospitalaria muchas veces mal equipada: ya sea en laboratorios (bioquímica, hematología, bacteriología, serología, endocrinología, anatomía patológica, genética, etc.) o en radiología (convencional, ultrasonido, escáner, resonancia magnética, etc.).
- Una unidad de diálisis y una unidad de trasplantes a menudo no funcionan adecuadamente para dar cabida a los niños.
- El problema financiero, uno de los factores más importantes en países en los que el ministerio de sanidad, según el país, cubre parte o la totalidad, o en ocasiones incluso casi nada, del elevado gasto sanitario. Así, asistimos a una discriminación social bastante pronunciada: el paciente acomodado podrá buscar tratamiento local o en el extranjero, mientras que su compatriota pobre, lamentablemente, no podrá hacerlo.

### **ASESORAMIENTO GENÉTICO MAL INTEGRADO Y SEGUIDO**

No es raro encontrar que los padres desconocían la transmisión de la nefroptosis a sus hijos. Cuando se les da consejo genético, es difícil saber si está bien asimilado.

Una buena proporción de padres, sin embargo, intenta tener otros hijos que corren el riesgo de verse afectados, a pesar de las advertencias del consejo genético. El destino tiene un lugar preponderante en el comportamiento de la mayoría de estas poblaciones que se resignan a la voluntad divina.

### **¿CÓMO MEJORAR EL PRONÓSTICO?**

Mediante un diagnóstico y tratamiento precoces estas afecciones permitirían instituir un tratamiento eficaz al inicio de la enfermedad para evitar episodios de deshidratación aguda, y también retrasar el deterioro de la función renal, gracias a un seguimiento clínico-biológico adecuado.

Pero desgraciadamente no siempre es así, dada la frecuencia de rechazos o interrupciones del tratamiento, que los padres consideran restrictivo, largo y, sobre todo, caro.

Pero también por diferentes factores:

- La formación de nefrólogos pediátricos, animándolos a regresar a su país de origen para atender las necesidades urgentes de estos niños vulnerables.
- Mejor cobertura social por parte de los gobiernos.
- Hospitales mejor equipados (en términos de personal e instalaciones técnicas).
- La inestimable ayuda de las asociaciones humanitarias.
- Una acción multicéntrica que incluya estrategias, dentro de estos países en desarrollo, a nivel educativo, informativo y probablemente legislativo para limitar, o incluso desalentar, los matrimonios consanguíneos.

---

# TABLAS DE DIETÉTICA

---

Estas cinco tablas<sup>87</sup> se proporcionan únicamente con fines informativos. En cada servicio de Nefrología, los equipos de dietética podrán proporcionar información adaptada a la situación de cada joven paciente.

- Alimentos que contienen fósforo
- Contenido de sal de los alimentos.
- Equivalencia de sal para comidas en días de fiesta.
- Equivalencia de potasio en verduras.
- Equivalencia de potasio en frutas.

---

<sup>87</sup> Estos documentos proceden de los Hospices Civils de Lyon. Gestión asistencial central. Servicio dietético.

## Alimentos que contienen fósforo

ALIMENTOS	PORCIÓN (gr)	CANTIDAD DE FÓSFORO (mg)
Queso Beaufort, parmesano, queso de cabra seco	30	240
Pescado cocido mediano	100	226
Ave cocida mediana	100	223
Carne cocida mediana	100	223
Hígado cocido	50	212
Queso Comté, Minolette curado	30	204
Huevo crudo	110 = 2 huevos	204
Nuez de Brasil	Un puñado 30gr	197
Quesos prensados de pasta cocida medianos	30	192
Muesli flocos con frutos, frutos secos	50	157
Gouda, Edam, Morbier	30	156
Crustáceo mediano	100	150
Legumbres / leguminosas cocidas	100	140
Queso de pasta blanda tipo Camembert	30	132
Petit suisse	100	126
Yogurt natural o con frutos	125	115
Queso blanco	100	
Nueces, anacardos, almendras	20 = un puñado	90
Queso de pasta blanda tipo St Marcelin, St Félicien	30	55
Avellanas, nueces pecanas	20 = un puñado	54
Queso de cabra fresco	30	46
Queso fresco de untar	30	33
Frutos secos	40 = un puñado	32
Paté de untar	15 = una cucharadita bien llena	28
Chocolate con leche o negro	10 = 2 cuadrados de una tableta pequeños	24
Cola	200 ml = 1 vaso	20

# Contenido de sal en los alimentos

**1g de sal aporta 400mg de sodio.**

**Puede ser aportado por:**



1 sobre de sal de 1g

**Mostaza:** 3 cucharaditas rasas o 1 cucharada sopera

60gr de pan salado

8 a 10 biscotes/ pan tostado salado.

4 rebanadas pequeñas o 2 grandes de pan de molde

30gr de Corn flakes o 60gr de otros cereales para desayuno.

1 croissant o pasta de chocolate o 2 rebanadas de pan de brioche/leche (80gr)

1 rebanada de pastel «casero» preparado con levadura química.

100gr de pasta para tarta preparada (milhojas, quebrada dulce, sablé o para pizza)



25 a 30gr (1 porción) de roquefort o queso fundido tipo crema de gruyere.

60gr (2 porciones) de queso camembert, queso Reblochon, Babybel, cabra, queso Tomme, raclette, queso bajo en sal, azul, feta, Beaufort, Edam.

80gr (2 porciones) de queso Comté, Emmental, Coulombiers, queso de cabra de Chavignol, St Marcellin



1 rebanada de jamón dulce/cocido (50gr)

20gr de jamón curado (número de rebanadas según su espesor)

20gr de salchichón seco (2 rebanadas finas) chorizo, salami.

30gr de beicon o tacos de tocino magro

50gr de salchicha (Estrasburgo, Toulouse, chipolata o salchicha fresca, merguez o chorizo rojo fresco picante) de paté.



## CUIDADO CON LOS PRODUCTOS EN CONSERVA PRECOCINADOS

**Mirar las etiquetas**

100 a 150gr de legumbres en conserva

100gr de atún en conserva, sardinas en aceite, caballa en conserva

70gr de quiche, pizza = 1 rebanada

125 ml de crema de verduras (en cartones o tetrabrik o en sobre) = ½ plato = ½ porción



30gr de salmón ahumado (una pequeña rebanada)

60 gr de surimi (3 palitos)

5 a 6 ostras (sin agua)

½ litro de mejillones cocidos sin sal (100gr de carne de mejillón)

3 a 4 vieiras (cocción sin sal; 150 a 180 gr)

100gr de carne de cangrejo o langostino (cocción sin sal)



## Equivalencia en sal para comidas en días de fiestas

Algunas equivalencias a 1 gr de sal y consejos para preparar comidas para días de fiesta.

1 gr de sal (es decir 400 mg de sodio) que puede aportar:

En el Aperitivo:

- 8 olivas verdes de medio calibre (3 gr)
- 15 olivas negras de medio calibre (3 gr)
- 100 gr de cacahuets tostados salados (3 pequeños puñados)
- 60 gr de pistachos tostados salados (2 pequeños puñados)
- 60 gr de chips
- 50 gr de salchichas de cocktail (6 salchichas)
- 60 gr de galletas saladas tipo cracker
- 30 gr de galletas saladas para cocktail

En las comidas:

- 5 a 6 ostras (sin agua)
- 1/2 litro de mejillones cocinados sin sal (100 gr cocidos)
- 60 gr de surimi=3 palitos aproximadamente
- 8 filetes de anchoa
- 180 gr de vieiras con corales, cocción sin sal (4 a 5 vieiras)
- 100 gr de carne de cangrejo o 100 gr de langostinos (15 langostinos medianos) cocción sin sal
- 90 gr de foie gras, paté de oca
- 1 rebanada de foie gras (40-50 gr) 4 canapés
- 1 butifarra blanca (50 gr)
- 70 gr de Tarama (paté de huevas de pescado)

¡Cuidado! 1 rebanada de salmón ahumado (de 40 a 50 gr) aporta 1,5 gr de sal

### En el restaurante

Para disfrutar de las salidas a restaurantes o salidas con amigos pensar en:

- Limitar la consumición de alimentos ricos en sal tipo charcuterías, queso curado, ...
- Escoger como entrada un tipo de ensalada o un queso blanco si es posible.
- Atreverse a pedir que no se le añada sal adicional a un plato.
- Ajustar la cantidad de sal consumida durante el día, en relación con las otras comidas.

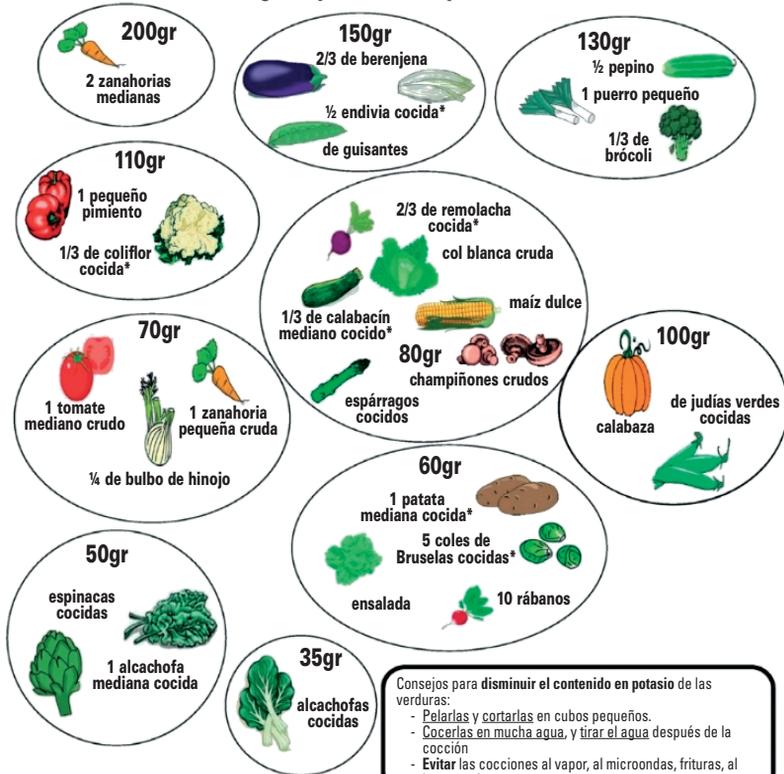
## En el aperitivo

En casa prever alimentos poco o nada salados.

- Cacahuets tostados sin sal.
- Chips de manzana «Crousti Pom».
- Dados de melón, tomates cherry, rábanos.
- Palitos de verduras varias para cocktail con queso blanco y cebollín.

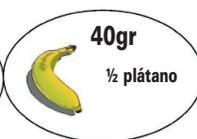
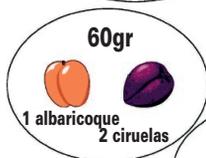
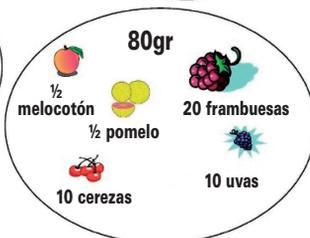
## Equivalencia de potasio de las verduras

= 200gr de potasio los aporta:



# Equivalencia de potasio en las frutas

= 150 gr de potasio los aporta:



---

# ANEXOS

---

## MEDIDAS ADMINISTRATIVAS RELATIVAS A LA INSUFICIENCIA RENAL

### **SEGURIDAD SOCIAL**

La Insuficiencia Renal está reconocida como una enfermedad incapacitante por la Seguridad Social.

### **BAJA PARENTAL**

Los padres pueden solicitar, en determinadas circunstancias, la baja laboral por presencia parental cuando tienen un hijo a cargo que necesita presencia sostenida y cuidados restrictivos tras una enfermedad o discapacidad o un accidente de trabajo de especial gravedad.

El trabajador social puede ayudarles con estos trámites.

### **POSIBLE DISCAPACIDAD**

Para ciertos niños, un expediente puede permitir:

- asignar una tasa de discapacidad;
- evaluar el impacto de la enfermedad en la vida diaria;
- ofrecer compensación.

### **La constitución del expediente**

El médico tratante cumplimenta un certificado médico. Lo completa enumerando los elementos clínicos renales y extrarrenales del niño y su repercusión diaria:

- el proyecto del niño;
- las dificultades encontradas en diferentes áreas de la vida (acciones de la vida diaria);
- las limitaciones de la discapacidad en la vida familiar como, por ejemplo, una reducción de la actividad profesional, costes no reembolsados por la Seguridad Social y Mutuas.

## ESCOLARIZACIÓN DE NIÑOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

El niño con insuficiencia renal pasará por una serie de desafíos (limitaciones terapéuticas y dietéticas, intervenciones quirúrgicas, diálisis, trasplante de riñón).

El impacto de la enfermedad en la escolarización puede generar necesidades educativas particulares. Se deben establecer disposiciones específicas con respecto a la vida escolar y/o el tiempo de clase. El objetivo es permitir que estos niños pequeños aprendan lo mejor que puedan, gracias a adaptaciones educativas individuales o en grupos pequeños.

En hemodiálisis la situación educativa es particular. El niño o adolescente es educado en dos lugares: durante el tratamiento, en la escuela del departamento de hemodiálisis por profesores especializados; fuera del cuidado hospitalario, en su escuela local. La buena comunicación entre el profesor del hospital y los profesores de la escuela local es absolutamente crucial.

Debido a las limitaciones vinculadas a la terapia, es necesario organizar los horarios y adaptar el ritmo de aprendizaje teniendo en cuenta el cansancio del joven. Se puede establecer un vínculo con el equipo escolar del establecimiento de origen del niño para prevenir y apoyar las repercusiones de la enfermedad en la educación del niño.

Se deben implementar varias medidas dependiendo de si el niño tiene o no una discapacidad reconocida.

## VACUNAS OBLIGATORIAS Y VACUNAS RECOMENDADAS

El sistema inmunológico protege al organismo contra las bacterias, los virus, los parásitos, etc. Elimina a todos estos intrusos y recuerda al organismo sus características para poder combatirlos rápidamente ante un nuevo ataque. La vacunación se basa en esta propiedad de memorización.

### Estrategia habitual de vacunas

#### **EN LA NIÑEZ**

Las vacunas son esenciales en bebés y niños. Ayudan a protegerlos de forma eficaz y sostenible contra diversas enfermedades infecciosas graves, en ocasiones mortales para los más pequeños.

**VACUNAS DESDE EL NACIMIENTO HASTA LOS 13 AÑOS.**  
**Once vacunas recomendadas para niños menores de 2 años**

- Difteria, tétanos, poliomielitis (DTP)
- Tos ferina
- Haemophilus influenza tipo b (responsable de la meningitis)
- Hepatitis B
- Neumococo (responsable de meningitis, neumonía y septicemia)
- Meningococo serogrupo C (responsable de meningitis y septicemia)
- Paperas, sarampión, rubéola

**Otras vacunas recomendadas**

- La vacuna BCG contra la tuberculosis se recomienda encarecidamente a partir del mes de edad en zonas geográficas donde la tuberculosis está muy presente.
- Se pueden ofrecer vacunas contra la varicela o el rotavirus (responsable de la gastroenteritis grave).
- La vacuna contra el virus del papiloma se recomienda para niñas de 11 a 14 años. La vacunación se ha extendido a los niños de las mismas edades.
- Se recomiendan vacunas contra la hepatitis A y la fiebre amarilla en situaciones de alto riesgo.

**DURANTE LA ADOLESCENCIA**

Las vacunas siguen siendo necesarias. Estas pueden ser vacunas útiles en esta etapa de la vida o actualizaciones de vacunas que no se administraron durante la infancia. Se recomiendan determinadas vacunas para adolescentes con una enfermedad crónica o en estrecho contacto con una o más personas inmunodeprimidas de su entorno.

**EN ADULTOS**

La vacunación no concierne sólo a los niños. Actualizar las dosis de refuerzo en la edad adulta es importante porque la protección que brindan algunas vacunas no dura toda la vida. Se recomiendan ciertas vacunas (gripe, herpes zoster) para adultos en situaciones particulares como en caso de embarazo planificado, enfermedad crónica o persona frágil en el entorno.

# Los diferentes tipos de vacunas

## VACUNAS INACTIVAS O INERTES

Las vacunas inactivas no contienen agentes infecciosos vivos.

Pueden contener:

- ya sea un fragmento del agente infeccioso (su pared o su toxina);
- ya sea todo el agente infeccioso que está inactivado.

A menudo son necesarias varias inyecciones, por vía intramuscular o subcutánea, para obtener una inmunización suficiente. También se deben administrar inyecciones de refuerzo para mantener la inmunidad durante toda la vida. Este es el caso, por ejemplo, de la vacuna inyectable contra la polio.

### VACUNAS INACTIVAS O INERTES.

#### Vacunas obligatoria

- Difteria, tétanos, poliomielitis
- Tos ferina
- Hepatitis B
- Meningococos A y B
- Neumococo
- Haemophilus influenzae

#### Vacunas recomendadas

- Virus del papiloma

#### Vacunas recomendadas en determinadas situaciones

- Hepatitis A, fiebre tifoidea, gripe, rabia
- Encefalitis japonesa, encefalitis transmitida por garrapatas

## VACUNAS VIVAS ATENUADAS

Las vacunas vivas atenuadas están compuestas por gérmenes vivos (virus, bacterias) que han sido modificados para que pierdan su poder infeccioso conservando su capacidad de inducir protección en la persona vacunada. La vacunación crea una infección mínima. Genera una protección inmunitaria próxima a la que sigue a una infección natural, es decir rápida y generalmente duradera.

El método de administración es importante. De hecho, la inmunogenicidad y, en consecuencia, la eficacia de la vacuna difiere según la vía de administración:

- algunas vacunas son inyectables y se inoculan por vía subcutánea o intradérmica;

- otras se administran por vía oral o intranasal, administración a través de una mucosa con la ventaja de generar niveles elevados de anticuerpos.

### VACUNAS VIVAS ATENUADAS

#### Vacunas obligatorias

- Paperas, sarampión, rubéola
- Vacuna oral contra la polio

#### Vacunas recomendadas en determinadas situaciones.

- Varicela, herpes zoster
- Fiebre del dengue, fiebre amarilla (obligatoria en Guyana), rotavirus
- BCG

## Estrategia de vacunas y tratamiento inmunosupresor

### ANTES DEL TRASPLANTE

Se debe comprobar la protección vacunal del paciente y recuperar las vacunas faltantes lo antes posible.

### DESPUÉS DEL TRASPLANTE

Existe un mayor riesgo de infecciones graves debido a condiciones de salud pre-existentes y al tratamiento inmunosupresor necesario para prevenir el rechazo.

#### ¿QUÉ HACER Y QUÉ NO HACER DESPUÉS DEL TRASPLANTE?

Las vacunas inactivas o inertes no están contraindicadas. Han perdido todo poder infeccioso por proceso físico-químico. Están libres de cualquier riesgo infeccioso.

Las vacunas vivas atenuadas están estrictamente contraindicadas. Debido a que contienen un agente infeccioso vivo, conllevan un bajo riesgo de inducir una enfermedad infecciosa vacunal que excepcionalmente puede ser grave debido a una patología o a un tratamiento inmunosupresor.

Deben realizarse antes del trasplante.

## EN EL ENTORNO CERCANO DE UN PACIENTE TRASPLANTADO (NIÑO O ADULTO)

Se recomienda que los familiares (padres, abuelos, hermanos, etc.) y el personal sanitario revisen y completen sus vacunas lo más rápido posible para garantizar una protección óptima de los pacientes.

Es importante que estas personas estén al día con sus vacunas contra el sarampión y la varicela (si no han tenido la enfermedad) y estén vacunadas contra la gripe y la hepatitis B.

## El caso especial de la vacunación contra el COVID-19

La epidemia causada por el Sars-CoV-2, un coronavirus, hace estragos desde finales de 2019. El virus es la causa de la enfermedad Covid-19, una infección respiratoria aguda, muy contagiosa, a veces grave e incluso mortal. Su gravedad ha llevado a recomendaciones de vacunación en todo el mundo.

Las vacunas se crean para limitar el desarrollo de estas formas graves. En España, se recomienda la vacunación contra la Covid-19 a los adultos y a los niños mayores de 6 meses<sup>88</sup> con riesgo de padecer una enfermedad grave y a quienes viven en el entorno de una persona inmunodeprimida.

### EL VIRUS

Sars-CoV-2 es un virus compuesto en particular por una envoltura lipídica en la que están incrustadas varias proteínas, incluida la glicoproteína S. Esta proteína tiene un papel esencial en la penetración del virus en las células. Está en el origen de la inmunidad con la producción de anticuerpos que impiden la adhesión del virus a las células y, por tanto, su penetración en ellas.

### LOS DIFERENTES TIPOS DE VACUNAS<sup>89</sup>

Se utilizan diferentes técnicas de desarrollo.

### Vacunas de ARN mensajero para el Covid-19

Estas vacunas están diseñadas principalmente para desencadenar una reacción inmune contra la glicoproteína S. En la Unión Europea se han autorizado dos vacunas que codifican la misma proteína viral. Consisten en inyectar en el organis-

<sup>88</sup> Desde el 12 de julio 2023 en España los niños de 6 meses a 12 años son elegibles para la vacunación en determinadas situaciones. Se utiliza una forma pediátrica.

<sup>89</sup> Todas las vacunas son evaluadas rigurosamente por la Agencia Europea de Medicamentos. No se comercializa ninguna vacuna sin una evaluación exigente de su eficacia y seguridad y sin una recomendación vacunal específica de sus características.

mo, no el virus, sino moléculas de ARN mensajero fabricadas en el laboratorio, encapsuladas en partículas lipídicas y que codifican la proteína inmunogénica del virus. Estas vacunas, al no contener el virus, no provocan infección.

La inyección provoca una reacción inflamatoria local, provocando la llegada de células. El ARN mensajero ingresa al citoplasma de estas células que luego producirán la proteína del agente infeccioso. La proteína, liberada al espacio extracelular, desencadena una reacción inmune dirigida contra ella. El sistema inmunológico recordará esta proteína, como una infección viral natural. A continuación, el ARN mensajero se elimina rápidamente.

### ¿QUÉ SUCEDE CON EL ARN MENSAJERO?

El ARN mensajero reside en el citoplasma de la célula. Nunca ingresa al núcleo de la célula. No tiene acción sobre el genoma. Se destruye en el citoplasma de la célula en cuestión de minutos o días. Una vez que se destruye el ARN mensajero, las células dejan de producir la proteína viral.

### Vacunas que utilizan un «vector viral no replicante»

Utilizan un virus inofensivo (un adenovirus) que se utiliza para transportar el material genético del coronavirus.

Tras la inyección de la vacuna, el vector viral penetra en las células que sintetizarán la proteína contra la cual se desencadena una respuesta inmune deseada.

### ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN<sup>90</sup>

En pacientes especialmente expuestos a formas graves de Covid-19.

### RECOMENDACIONES

Dado el alto riesgo de desarrollar una forma grave de Covid-19, se recomienda la vacunación a cualquier paciente en diálisis, trasplante o con insuficiencia renal crónica grave.

Las vacunas utilizadas son aquellas aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento. Lo ideal es que la vacunación se realice dentro de la estructura sanitaria en la que se realiza el seguimiento del paciente.

Otras situaciones encontradas:

<sup>90</sup> Esta estrategia es la aprobada por la Comisión de Salud Pública el 12 de julio de 2023 en el documento de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. "Recomendaciones de vacunación frente a gripa y COVID-19 en la temporada 2023-2024 en España". Es posible que se produzcan cambios en los años siguientes.

- En pacientes con trasplante reciente, se recomienda proceder a la vacunación dentro de al menos un mes y de 3 a 6 meses para pacientes que han recibido agentes depletors de linfocitos T o B.
- En pacientes en espera de trasplante, se recomienda la vacunación con el objetivo de estar protegidos en el momento del trasplante.
- En el caso de trasplante de donante vivo emparentado, el donante también deberá estar vacunado.
- Se recomienda encarecidamente la vacunación de las personas que viven en el entorno de una persona gravemente inmunocomprometida o con riesgo de sufrir una forma grave de Covid-19.
- Se recomienda encarecidamente la vacunación en mujeres que quieran quedar embarazadas, así como en mujeres embarazadas independientemente del término del embarazo, pero preferiblemente entre la semana 10 y 20 de amenorrea.

## HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

### INFORMACIÓN GENERAL SOBRE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

La hormona del crecimiento es producida por una parte del cerebro, la glándula pituitaria. Cuando en determinadas patologías su síntesis está reducida o ausente, hablamos de déficit. El niño crece mal. Es posible compensar este déficit mediante inyecciones subcutáneas diarias de hormona del crecimiento sintética (o recombinante: rhGH).

En el caso de la enfermedad renal crónica, su síntesis es normal (no es un déficit), pero su acción está reducida a nivel de las células diana, en particular las células óseas y las musculares. Las inyecciones de hormona del crecimiento aumentan la cantidad de hormona para compensar su falta de eficacia a nivel celular.

### RECETA PARA NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

En España, la hormona del crecimiento tiene una autorización de comercialización para niños con insuficiencia renal crónica, crecimiento lento o altura insuficiente, inferior a -2 desviaciones estándar ( $-2DS$ )<sup>91</sup> para edad y sexo.

La prescripción está reservada a determinados especialistas. Son posibles varias especialidades farmacéuticas. Las presentaciones (bolígrafo, cartucho, frasco) difieren según las especialidades.

<sup>91</sup> La desviación estándar expresa tamaños alrededor de la media poblacional. El tamaño normal está entre  $-2DS$  y  $+2DS$ .

## **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y ENTREGA**

La solicitud la realiza un especialista en pediatría y/o endocrinología y enfermedades metabólicas. Se renueva al menos una vez al año.

El tratamiento está cubierto al 100% por la Seguridad Social previo acuerdo.

## **HORMONA DE CRECIMIENTO Y TRASPLANTE DE RIÑÓN**

El tratamiento se suspende en el momento del trasplante de riñón. A falta de reanudación del crecimiento un año después del trasplante, excepcionalmente se podría discutir la indicación de reanudar el tratamiento. Esta decisión debe tomarse en función de la situación nefrológica: calidad del injerto, evolución de la función renal.

En un niño cuya función renal está degradada y cuyo potencial de crecimiento es importante, el tratamiento podría reanudarse para la indicación «insuficiencia renal», hasta que esté pendiente un segundo trasplante.

# **RECORRIDO DEL PACIENTE ADULTO EN INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL**

Durante su vida, el paciente puede experimentar periodos en los que será trasplantado y otros en los que será dializado.

## **TRASPLANTE DE RIÑÓN**

En ausencia de contraindicaciones, el trasplante de riñón es el tratamiento sustitutivo más eficaz.

Se deben discutir sistemáticamente las posibilidades de trasplante de un donante vivo. El trasplante de riñón de donante vivo tiene las siguientes ventajas respecto al trasplante de donante fallecido: acorta o incluso evita la necesidad de diálisis; aumentar la supervivencia del injerto a largo plazo; para aumentar también la supervivencia del receptor, que es mejor tras este tipo de trasplante.

Cuando se plantea un trasplante en un paciente adulto, el donante puede pertenecer al círculo familiar o tener un vínculo afectivo y estable con el receptor.

## **DEPURACIÓN EXTRARRENAL**

Es un tratamiento restrictivo que tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. La elección de la modalidad, hemodiálisis o diálisis peritoneal resulta del diálogo entre el equipo, el paciente y quienes lo rodean. Las diferentes modalidades se distinguen por las técnicas utilizadas y el grado de participación del paciente. Comprender mejor y tener en cuenta el impacto de la diálisis en la vida de los pacientes es una preocupación constante para los equipos de nefrología.

El seguimiento remoto del tratamiento, posible gracias a las nuevas tecnologías de la información, ha permitido, al mejorar la seguridad del tratamiento, reducir las preocupaciones del paciente respecto al tratamiento en casa.

## **Hemodiálisis**

Los pacientes adultos pueden ser tratados en un centro de diálisis (presencia continua de un médico), en una unidad médica de diálisis (sin presencia continua de un médico), en una unidad de auto diálisis (con total autonomía o con asistencia de una enfermera).

Las recomendaciones prevén al menos 12 horas de diálisis por semana en al menos 3 sesiones. Se podrá considerar la adaptación del tiempo de diálisis para satisfacer las necesidades del paciente. La hemodiálisis diaria generalmente implica seis sesiones por semana. Es posible una hemodiálisis nocturna prolongada.

La hemodiálisis domiciliaria, realizada por el paciente en su domicilio, es menos restrictiva. Se puede realizar tres veces por semana (sesiones de 4 horas) como en un centro de diálisis, o por la noche durante un periodo de tiempo prolongado (entre 6 y 8 horas, tres veces por semana), o incluso diariamente (alrededor de 2 horas, seis días por semana). Requiere la instalación de una máquina de diálisis específica. Está destinado únicamente a pacientes capaces de realizar por sí mismos y en presencia de una tercera persona todas las acciones necesarias para su tratamiento: la formación es necesaria para la persona que recibe la diálisis y para una persona cercana a ella. Un equipo sanitario permanece disponible las 24 horas del día.

## **Diálisis peritoneal**

Ambas formas de tratamiento, la diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPCA) y la diálisis peritoneal automatizada (DPA), se llevan a cabo en casa en momentos relativamente libres. La elección depende del estilo de vida, las preferencias y el estado de salud del paciente. Se proporciona una formación obligatoria a la persona para que sea capaz de realizar las acciones necesarias para su tratamiento sola o con ayuda (un familiar o una enfermera).

La diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPCA) la realiza manualmente el paciente o un cuidador (un familiar o una enfermera). La mayoría de las veces se realizan cuatro intercambios diurnos, con un largo estancamiento nocturno.

En el caso de la diálisis peritoneal automatizada (DPA), los intercambios se realizan durante la noche mediante un ciclador que los gestiona de forma automática, entre cuatro y cinco veces por noche. Después de un último intercambio matutino, la larga estasis tiene lugar durante el día, durante el cual el dializado permanece en la cavidad peritoneal. Como los intercambios son nocturnos, esta técnica favorece especialmente el mantenimiento de actividades profesionales y sociales.

# INVESTIGACIÓN EN PACIENTES MENORES

## Recordatorio del derecho europeo y del derecho español

En cada país se considera vulnerable a la población de menores hasta que alcanzan la mayoría de edad legal, generalmente 18 años en Europa.

Por ello, esta población debe ser especialmente protegida. Los Comités de Ética están atentos y son muy cautelosos antes de emitir un dictamen favorable a investigaciones que les conciernen.

### **CONDICIONES PARA LA INCLUSIÓN DE MENORES**

La inclusión de menores se basa en dos artículos:

1. Recordatorio del artículo 32 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo, de 16 de abril de 2014, relativo a los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. «Un ensayo clínico sólo podrá realizarse en menores si, además de las condiciones revisadas en el artículo 28, se respetan todas las condiciones siguientes:

e) El ensayo clínico debe tener como objetivo estudiar tratamientos para una condición médica que afecta únicamente a menores de edad o el ensayo clínico es esencial en lo referente a los menores para validar datos obtenidos en ensayos clínicos con personas capaces de dar su consentimiento informado o mediante otros métodos de investigación.

f) El ensayo clínico se refiere directamente a una condición médica que afecta al menor de que se trate o es de tal naturaleza que sólo puede realizarse en menores».

2. En España, la ley de Investigación Biomédica 14/2007 en su artículo 4 dice que las personas incapacitadas y los menores participarán en la medida de lo posible y según su edad y capacidades en la toma de decisiones a lo largo del proceso de investigación. En el artículo 20 es más explícito en relación con las personas que no tienen capacidad para expresar su consentimiento (menores o incapaces) y dice lo siguiente: «La investigación sobre una persona menor o incapaz solo podrá realizarse si concurren las siguientes condiciones:

- Que los resultados de la investigación puedan producir beneficios reales para su salud.

- Que no se pueda realizar la investigación en sujetos capaces de otorgar su consentimiento.
- Que los representantes legales hayan prestado su consentimiento por escrito. Los representantes legales tendrán en cuenta los deseos u objeciones previamente expresados por la persona afectada.





La AIRG-España se creó en el 2003 con la voluntad de intercambiar conocimientos y experiencias entre los médicos y las familias afectadas por las enfermedades renales genéticas y con tres objetivos:

**Informar** de todos los aspectos referentes a las enfermedades renales genéticas así como de la donación y el trasplante de órganos.

**Ayudar** a los pacientes y a sus familias, ofreciéndoles un lugar para escuchar, compartir y de mutuo apoyo.

**Apoyar** en la medida de lo posible el desarrollo de cualquier forma de investigación destinada a combatir las causas y consecuencias de las enfermedades renales genéticas.

Este libro ha estado concebido como ayuda para los pacientes afectados de nefronoptosis y para los padres de niños afectados. En él se detallan los aspectos clínicos de la enfermedad, sus consecuencias sobre los riñones y el hígado y explica las particularidades de su transmisión hereditaria. Se especifican también los mecanismos que contribuyen a la progresión de la enfermedad. Enfatiza en la necesidad de una atención médica precoz y la necesidad de abordaje multidisciplinar.

