



Recomendaciones de práctica clínica para el tratamiento del síndrome de Alport en niños, adolescentes y adultos jóvenes: actualización para 2020 (Kashtan C y Gross O, *Pediatric Nephrology* 2021;36:711-719)

Sinopsis para personas con síndrome de Alport y sus familiares

Clifford E. Kashtan, MD

Universidad de Minnesota – Departamento de Nefrología

En 2013, Alport Syndrome Research Collaborative, un grupo de nefrólogos interesados en el síndrome de Alport, publicó unas recomendaciones para el tratamiento de este síndrome (1). El objetivo de estas recomendaciones era ralentizar la pérdida de función renal y retrasar la necesidad de diálisis o trasplante renal. Recomendamos que las personas con síndrome de Alport reciban tratamiento con medicamentos bloqueantes de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en cuanto empiezan a presentar concentraciones elevadas de albúmina y otras proteínas en la orina. Entre los bloqueantes del SRAA se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA).

Los editores de la revista *Pediatric Nephrology* nos pidieron que revisáramos estas recomendaciones en 2020. Dos de nosotros, Oliver Gross y yo mismo, hemos actualizado las recomendaciones sobre la base de la nueva información surgida desde 2013, año en que se publicó el conjunto original de recomendaciones (2, 3).

Hay dos importantes informaciones nuevas. En primer lugar, los investigadores japoneses, dirigidos por el Dr. Tomohiko Yamamura, confirmaron los hallazgos del Dr. Gross y sus colegas, publicados en 2012, de que el tratamiento con bloqueantes del SRAA retrasa la aparición de insuficiencia renal en niños y varones con síndrome de Alport. El grupo del Dr. Gross había observado que el bloqueo del SRAA, iniciado cuando la función renal seguía siendo normal, retrasaba la insuficiencia renal unos 18 años, en comparación con los pacientes que no habían recibido tratamiento con un bloqueante del SRAA (4). El Dr. Yamamura y sus colaboradores demostraron la existencia de un retraso similar en la insuficiencia renal al comparar niños y varones que recibieron tratamiento con bloqueantes del SRAA con niños y varones que no recibieron este tratamiento (5). Asimismo, los investigadores japoneses observaron que el bloqueo del SRAA era beneficioso con independencia del tipo de variante en el gen *COL4A5* que provoca el síndrome de Alport ligado al cromosoma X en la persona que recibe tratamiento. Este es un hallazgo muy importante, ya que muchos de nosotros nos habíamos preguntado si el

bloqueo del SRAA resultaría eficaz en todas las personas con síndrome de Alport, o solo en aquellas con alteraciones relativamente leves, denominadas mutaciones de aminoácido, en el gen *COL4A5*. El Dr. Yamamura y sus colaboradores demostraron que el bloqueo del SRAA retrasaba la insuficiencia renal unos 17 años en los pacientes con estas mutaciones más leves del gen *COL4A5* y unos 12 años en los pacientes con mutaciones más graves del gen *COL4A5* (las denominadas mutaciones “truncadas” que impiden la producción de una cadena de colágeno IV $\alpha 5$ completa).

El segundo evento fue la publicación de los resultados del ensayo EARLY-PROTECT realizado por el Dr. Gross y sus colaboradores en Europa y Estados Unidos (6). EARLY-PROTECT pretendía determinar si el inicio del bloqueo del SRAA durante la fase más temprana de la nefropatía de Alport, cuando solo hay sangre en la orina (hematuria aislada), puede retrasar la siguiente fase de la nefropatía de Alport, cuando hay concentraciones elevadas de albúmina (microalbuminuria) en la orina y otras proteínas más grandes (proteinuria). En el ensayo EARLY-PROTECT, niños con síndrome de Alport de 2 a 18 años de edad que tenían hematuria sola o hematuria y oligoalbuminuria recibieron tratamiento con el bloqueante del SRAA ramipril o un placebo y fueron objeto de seguimiento durante 6 años. Los datos de este ensayo aleatorizado y controlado con placebo se complementaron con los de niños con síndrome de Alport tratados con ramipril fuera del estudio y de un grupo de niños seguidos a principios del decenio de 2000 y que no estaban recibiendo bloqueo del SRAA. Los resultados demostraron que el tratamiento con ramipril redujo la progresión de hematuria aislada a hematuria más microalbuminuria o de hematuria más microalbuminuria a hematuria más proteinuria en más del 40%. El estudio también reveló que los efectos secundarios importantes del tratamiento inicial con ramipril eran raros.

A lo largo de la vida, el riesgo de insuficiencia renal (necesidad de diálisis o trasplante renal) es básicamente del 100% en los niños y los varones con síndrome de Alport ligado al cromosoma X y en las personas de ambos sexos con síndrome de Alport autosómico recesivo. Aunque todavía no podemos prevenir la insuficiencia renal en estas personas, sabemos que el bloqueo precoz del SRAA puede retrasar de forma segura (y económica) la insuficiencia renal entre 10y 20 años. Este retraso ofrece a los niños y adolescentes más tiempo para crecer sin restricciones alimentarias, retrasa los riesgos de la diálisis y el trasplante renal y permite a las personas con síndrome de Alport beneficiarse de nuevos tratamientos que retrasan aún más la insuficiencia renal. **Por estos motivos, en niños y varones con síndrome de Alport ligado al cromosoma X y en personas de ambos sexos con síndrome de Alport autosómico recesivo, ahora recomendamos iniciar el tratamiento con bloqueantes del SRAA en el momento del diagnóstico del síndrome de Alport, con independencia de las concentraciones de proteínas urinarias, siempre que la persona afectada tenga 1-2 años de edad o más.**

Las niñas y mujeres con síndrome de Alport ligado al cromosoma X y las personas de ambos sexos con síndrome de Alport autosómico dominante debido a mutaciones en una copia del gen *COL4A3* o *COL4A4* también corren riesgo de presentar insuficiencia renal, aunque el riesgo es mucho menor que en los niños y varones con síndrome de Alport ligado al cromosoma X o en las personas con síndrome de Alport autosómico recesivo. La nefropatía de muchas niñas y mujeres

con síndrome de Alport ligado al cromosoma X y personas con síndrome de Alport autosómico dominante nunca progresará más allá de la hematuria aislada. Aunque el tratamiento con bloqueantes del SRAA suele ser seguro, resulta difícil justificar el riesgo de cualquier posible efecto secundario si no se necesita tratamiento para prevenir la insuficiencia renal. Además, las niñas y mujeres que estén menstruando deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces para tomar bloqueantes del SRAA de forma segura, ya que estos medicamentos pueden causar daños graves al feto en desarrollo si se toman durante el embarazo. Dado que sabemos que la aparición de una concentración elevada de albúmina en la orina es un signo de que la nefropatía de Alport está progresando, **recomendamos que las niñas y mujeres con síndrome de Alport ligado al cromosoma X y las personas de ambos sexos con síndrome de Alport autosómico dominante comiencen el tratamiento con antagonistas del SRAA en cuanto muestren oligoalbuminuria persistente (ratio microalbúmina/creatinina en orina superior a 30 mg/g)**. Esta estrategia limitará los riesgos del tratamiento a aquellas personas que tengan un riesgo importante de desarrollar insuficiencia renal con el tiempo.

Las recomendaciones actualizadas se resumen en el cuadro adjunto. Al igual que el conjunto anterior de recomendaciones, incluimos sugerencias específicas sobre medicamentos, posología y seguimiento. Los nefrólogos son los responsables últimos de prescribir estos medicamentos y vigilar los efectos secundarios. También incluimos recomendaciones para valoración mediante audiología y oftalmología, basadas en el tipo de síndrome de Alport y el sexo de la persona afectada. Esperamos que la adopción generalizada de estas recomendaciones retrase la insuficiencia renal en muchas personas con síndrome de Alport.

CUADRO: ¿Cuándo debe iniciarse el tratamiento con bloqueantes del SRAA en las personas con síndrome de Alport?

	¿Cuándo debe iniciarse el tratamiento?
Niños y varones con SALX	En el momento del diagnóstico, si la edad es > 12 a 24 meses
Niñas y mujeres con SALX	Microalbuminuria persistente
Personas de ambos sexos con SAAR	En el momento del diagnóstico, si la edad es > 12 a 24 meses
Personas de ambos sexos con ADAS (mutación en una copia del gen <i>COL4A3</i> o <i>COL4A4</i>)	Microalbuminuria persistente

Abreviaturas

SALX: síndrome de Alport ligado al cromosoma X

SAAR: Síndrome de Alport autosómico recesivo

SAAD: Síndrome de Alport autosómico dominante

1. Kashtan CE, Ding J, Gregory M, Gross O, Heidet L, Knebelmann B, et al. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(1):5-11.
2. Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults-an update for 2020. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(3):711-9.
3. Kashtan CE, Gross O. Correction to: Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults-an update for 2020. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(3):731.
4. Gross O, Licht C, Anders HJ, Hoppe B, Beck B, Tönshoff B, et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int.* 2012;81(5):494-501.
5. Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Omori T, Sakakibara N, Aoto Y, et al. Genotype-phenotype correlation and the effects of treatment with angiotensin-targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome. *Kidney Int.* 2020:in press.
6. Gross O, Tönshoff B, Weber LT, Pape L, Latta K, Fehrenbach H, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. *Kidney Int.* 2020;97(6):1275-86.