

DOCUMENTACIÓN REQUERIDA PARA LA SOLICITUD DE CREACIÓN, RENOVACIÓN O ACTUALIZACIÓN Y PATROCINIO POR LA SOCANNE DE UN GRUPO DE TRABAJO.

“GRUPO DE TRABAJO DE HIPEROXALURIA PRIMARIA DE LA SOCIEDAD CANARIA DE NEFROLOGÍA”.

A) MEMORIA QUE INCLUYA:

1. Justificación del interés de la constitución del grupo de trabajo

La Hiperoxaluria Primaria (HOP) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que se caracteriza por la excesiva producción de oxalato debido a un desorden del metabolismo del glioxilato. La HOP es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1-3 pacientes/millón de habitantes, aunque se han descrito tasas mayores en poblaciones históricamente aisladas donde la consanguinidad es mayor, como en el caso de las Islas Canarias. A día de hoy, se han identificado los genes causantes de tres tipos de HOP¹ (*AGXT* para HOP1, *GRHPR* para HOP2 y *HOGA1* para HOP3), aunque también se considera un cuarto grupo, de etiología desconocida, en donde se sospecha que tenga base genética cuyo gen(es) causante(s) aún no se ha(n) identificado².

El gen *AGXT* codifica para la enzima alanina-glioxilato aminotransferasa. Esta enzima se encuentra localizada en los peroxisomas de las células del hígado. Las mutaciones en este gen se encuentran asociadas a hiperoxaluria primaria tipo 1. Los individuos afectados tienen una actividad *AGXT* disminuida o ausente, y la falta de transaminación de glioxilato hace que el glioxilato acumulado se oxide a oxalato, el cual se acumula en diversos tejidos corporales, especialmente el riñón, produciendo litiasis e insuficiencia renal. Merece una mención especial la variante c.731T>C en el gen *AGXT*, que a nivel de la proteína produce, presumiblemente, el cambio de la isoleucina de la posición 244 por una treonina (p.I244T). Este cambio es considerado patogénico y parece ser el resultado de un efecto fundador en la población canaria³.

La HOP es un trastorno grave, para el cual el único tratamiento curativo posible actualmente es el trasplante hepatorenal simultáneo o secuencial⁴. Sin embargo, en la última década varios fármacos se han ido desarrollando a nivel preclínico y clínico que

¹ Lorenzo V, Torres A, Salido E. Primary hyperoxaluria. *Nefrologia*. 2014;34(3):398-412. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Jan.12335

² Sas DJ, Harris PC, Milliner DS. Recent advances in the identification and management of inherited hyperoxalurias. *Urolithiasis*. 2019;47(1):79-89. doi:10.1007/s00240-018-1093-3

³ Santana A, Salido E, Torres A, Shapiro LJ. Primary hyperoxaluria type 1 in the Canary Islands: a conformational disease due to I244T mutation in the P11L-containing alanine:glyoxylate aminotransferase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(12):7277-7282. doi:10.1073/pnas.1131968100

⁴Hulton S-A. The primary hyperoxalurias: A practical approach to diagnosis and treatment. *Int J Surg*. 2016;36(Pt D):649-654. doi:10.1016/j.ijsu.2016.10.039

en un futuro próximo permitirán sustituir la cirugía por tratamientos menos invasivos que desaceleran el curso de la enfermedad⁵. En 2020, Lumasiran (Alynham Pharmaceuticals, USA), un fármaco basado en ARN de interferencia contra el gen glicolato oxidasa, fue aprobado por las agencias del medicamento americana y europea bajo el nombre comercial de Oxlumo⁶. Esto ha permitido el inicio de tratamiento de pacientes en riesgo de enfermedad renal terminal al tratamiento con este fármaco, actualmente sólo con uso compasivo en España. La comunidad canaria, en concreto el HUC y el Hospital Dr Negrín han sido los pioneros en el uso de esta medicación en pacientes HOP1, cuya experiencia ha sido muy favorable, en pacientes tanto pediátricos como adultos, y que ha sido el motor de arranque para que otros hospitales, como el Hospital General Universitario Santa Lucía (Murcia) y el Hospital 12 de Octubre (Madrid) hayan empezado también el tratamiento de sus pacientes con esta medicación.

Al ser una enfermedad rara, la experiencia de cada centro sanitario es limitada, incluso en hospitales de referencia. Sin embargo, los hospitales de Canarias, en particular el HUC y el HUNSC, tienen más de 30 años de experiencia en el tratamiento de pacientes HOP, también favorecido por la alta prevalencia que esta enfermedad presenta en Canarias⁷. Gracias a la comunicación y colaboración entre expertos pertenecientes a centros hospitalarios de la región canaria, se ha podido llegar al diagnóstico de pacientes en las islas orientales del archipiélago, así como a las islas menores como La Palma o La Gomera, donde la prevalencia es aún mayor.

Los registros de pacientes afectados con enfermedades minoritarias permiten conocer el curso e historia natural de la enfermedad en cohorte de pacientes, así como el impacto pronóstico de las distintas terapias y su seguridad. Por ello, los registros representan herramientas útiles de investigación clínica. Además, es importante promocionar los registros académicos para que los datos de los pacientes no sean únicamente recogidos por registros patrocinados por la industria farmacéutica. El HUC y el HUNSC ya cuentan con un registro europeo de pacientes con HOP, establecido desde hace ocho años (OxalEurope)⁸, así como un registro nacional de reciente creación (OxalSpain), que ofrece la ventaja de recabar información sobre hábitos de vida, comorbilidades y factores de riesgo, así como incorporar la posibilidad de almacenamiento de muestras biológicas de los pacientes en el Biobanco para futuras investigaciones. Toda esta información permitirá determinar parámetros que afecten en mayor o menor medida el curso de la enfermedad, así como realizar análisis específicos

⁵ Weigert A, Martín-Higueras C, Hoppe B. Novel therapeutic approaches in primary hyperoxaluria. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018;23(4):349-357. doi:10.1080/14728214.2018.1552940

⁶ www.oxlumo.com, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oxlumo>

⁷ Santana A, Salido E, Torres A, Shapiro LJ. Primary hyperoxaluria type 1 in the Canary Islands: a conformational disease due to I244T mutation in the P11L-containing alanine:glyoxylate aminotransferase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(12):7277-7282. doi:10.1073/pnas.1131968100

⁸ www.oxaleurope.org

de nuestra cohorte de pacientes a medida que se avance en el conocimiento de la enfermedad. Además, estos registros facilitan la participación de estos pacientes en ensayos clínicos con nuevos medicamentos, y propuestas de investigación básica.

Por todo ello, la creación de un grupo de trabajo en la región canaria para la hiperoxaluria primaria constituiría un pilar fundamental para la cooperación y comunicación entre expertos del área de nefrología, que permita mejorar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos de los pacientes con hiperoxaluria primaria en Canarias. La creación del grupo de trabajo facilitará la incorporación de la información clínica a los registros actuales, dando visibilidad a un grupo de pacientes que actualmente representan alrededor del 50% de la población española que sufren esta enfermedad rara⁹. Además, esta colaboración permitirá establecer el primer grupo de expertos a nivel nacional en esta enfermedad, que potencialmente podrá ser el timón para la incorporación futura de expertos a nivel nacional.

2. Definición de los objetivos del grupo.

- Diseñar y coordinar estudios encaminados a posibilitar el avance científico en la hiperoxaluria primaria en Canarias.
- Servir de interlocutor, siempre por mandato y delegación de la Junta Directiva de la Sociedad Canaria de Nefrología, para los asuntos relacionados con esta enfermedad y que interesen a los socios.
- Realizar estudios clínicos multicéntricos: epidemiológicos, prospectivos o retrospectivos.
- Publicar documentación científica relevante: guías diagnósticas y terapéuticas, revisiones bibliográficas sistemáticas, protocolos de actuación conjunta entre los distintos hospitales, publicación de la experiencia adquirida en Canarias con Lumasiran y otros medicamentos futuros.
- Promover actividades formativas centradas en el conocimiento de la hiperoxaluria primaria.
- Facilitar el desarrollo de proyectos.
- Promover registros y bases de datos.

3. Establecimiento del plan de actuación especificando los medios, los recursos y posible cronograma de actuaciones anuales.

El grupo de trabajo de HOP se creará durante el año 2021 con el objetivo de constituir el comité coordinador, al cual se podrán sumar otros miembros de la SOCANNE para colaborar en sus objetivos. Para ser miembro deberás enviar un correo a la Sociedad Canaria de Nefrología (<https://www.socanne.org>) indicando:

⁹ Martín-Higueras C, Rodríguez B, Torres A y Salido E. Hiperoxaluria Primaria en España – Registro OxalSpain. XVI Reunión Anual de Ciberer 2021.

- El asunto del correo: “Deseo hacerme miembro del grupo Canario de HOP”
- Nombre completo
- Centro de trabajo
- Correo de trabajo
- Correo electrónico
- Teléfono de contacto

El objetivo del grupo es dar a conocer la HOP, promocionar la investigación sobre las mismas y, sobre todo, garantizar la mejor atención a los pacientes. Para ello, y con el soporte de la S.O.C.A.N.N.E, el grupo organizará reuniones anuales, estudios multicéntricos, impulsará la participación en registros y elaborará recomendaciones clínicas para el manejo de la enfermedad. Todo nefrólogo o investigador con interés en HOP es bienvenido al grupo y se anima a todos a proponer acciones que redunden en una mejor atención a los pacientes.

El grupo canario de HOP dispondrá de la página web de la Sociedad para desarrollar sus actividades divulgativas, formativas y de comunicación, y trabajará en estrecha colaboración con la Junta Directiva. Previo a la celebración de cada reunión anual se enviará a la Sociedad Canaria de Nefrología una memoria que recoja las actividades llevadas a cabo durante el año por el grupo, así como los proyectos en marcha.

El patrocinio institucional del grupo canario de HOP será el de la Sociedad Canaria con apoyos de diferente índole, de otras instituciones públicas y privadas (fundaciones, industrias farmacéuticas, etc.) que deseen prestar su patrocinio, siempre que éste no entre en conflicto con los intereses generales del grupo de trabajo y de la propia Sociedad.

B) RELACIÓN DE MIEMBROS QUE COMPONEN EL GRUPO ESPECIFICANDO LA POSIBLE PARTICIPACIÓN DE LOS MISMOS

- Dra. Cristina Martín Higuera, cristinamh24@gmail.com (**Coordinadora** del grupo y gestora principal del registro OxalSpain y representante nacional del registro de OxalEurope).
- Dr. Armando Torres, atorresram@gmail.com (**Coordinador** del grupo y jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Canarias).
- Dra. Raquel Santana Estupiñán, raquelsestupinan@hotmail.com (**Coordinadora** del grupo y Nefróloga del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín).
- Dr. Víctor García Nieto, vgarcianieto@gmail.com (Nefrólogo del Hospital Nuestra Señora de Candelaria)
- Dr. Saulo Fernández Granados, saulojfg@gmail.com (Nefrólogo del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria).

- Dr. Juan Carlos Quevedo Reina, jcquevedoreina@hotmail.com (Nefrólogo del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín).
- Dra. Katia Toledo Perdomo, katia.toledo.perdomo@gmail.com (Nefróloga del Hospital Don José Molina Orosa de Lanzarote).
- Dra. Fátima Fraga, fatimafragab@gmail.com (Nefróloga pediátrica del Hospital Universitario de Canarias)
- Dra. María Isabel Yanes Luis, mabelyanes2@gmail.com (Nefróloga pediátrica del Hospital Nuestra Señora de Candelaria)
- Dra. Sara Estupiñán Torres, saraesto@hotmail.com (Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Canarias).
- Dra. María Sagrario García Rebollo, mgarreb@gobiernodecanarias.org (Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Canarias).
- Dra. Patricia Nogueira Salgueiro, pnogsal@gobiernodecanarias.org (Servicio de Análisis Clínico del Hospital Universitario de Canarias).
- Dr. Alfredo Santana Rodríguez, consultageneticasantana@gmail.com (Jefe del departamento de genética del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil).
- Dr. Eduardo Salido Ruiz, edsalido@gmail.com (Jefe del departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Canarias).