

Hiperoxaluria y oxalosis

Cristina Martin-Higueras^{1,2}

1. Instituto de Tecnologías Biomédicas (ITB), Universidad de La Laguna, Tenerife, España.

2. Centro Alemán de Hiperoxaluria, Bonn, Alemania.

RESUMEN

La hiperoxaluria es un signo clínico consecuencia bien de la sobreproducción endógena de oxalato en el hígado (hiperoxaluria primaria, HOP), o bien del aumento de su absorción intestinal por fuentes exógenas/dietéticas (hiperoxaluria secundaria). Los tres tipos de HOP son errores congénitos ultrarraros del metabolismo del glioxilato, caracterizados clínicamente por cálculos renales recurrentes de oxalato cálcico y/o nefrocalcinosis progresiva, que condicionan un declive progresivo de la función renal hasta alcanzar enfermedad renal terminal. En este estadio, el oxalato cálcico se deposita en tejidos extrarrenales, causando oxalosis sistémica, sobre todo en HOP-1, con manifestaciones clínicas dependientes del órgano afecto. El diagnóstico se establece integrando la sintomatología clínica, con técnicas de imagen, y con la elevación de marcadores bioquímicos (oxalato más glicolato (HOP-1), glicerato (HOP-2), 4-hidroxioxoglutarato, 2,4-dihidroxioxoglutarato, 4-hidroxiglutamato (HOP-3)) en orina y plasma; finalmente se confirma por análisis genético. La instauración de un tratamiento precoz mejora significativamente el pronóstico de estos pacientes. La hidratación intensa, los inhibidores de la cristalización, la vitamina B6 (para HOP-1) y la terapia renal sustitutiva para aquellos con enfermedad renal terminal han sido el tratamiento clásico de HOP. El trasplante hepatorenal ha sido clásicamente la única cura para HOP-1, y posiblemente el trasplante renal aislado, la alternativa para HOP-2 y HOP-3. El desarrollo de fármacos que inhiben la glicolato oxidasa y la lactato deshidrogenasa A han permitido dar un salto terapéutico significativo, particularmente con los ARN de interferencia, cuya seguridad y eficacia han quedado ampliamente demostradas. Las nuevas guías clínicas europeas proporcionan recomendaciones actualizadas para el manejo más adecuado de estos pacientes.

Palabras clave:

Hiperoxaluria primaria, hiperoxaluria secundaria, oxalosis sistémica, glicolato oxidasa, lactato deshidrogenasa, ARN de interferencia.

Abreviaturas:

4OHGlu: 4-hidroxiglutamato
AGT: Alanina-glioxilato aminotransferasa
ARNi: ARN de interferencia
CaOx: Oxalato cálcico
DHG: 2,4-dihidroxioxoglutarato
DP: Diálisis peritoneal
ERC: Enfermedad renal crónica
FG: Filtrado glomerular
GRHPR: Glioxilato reductasa/hidroxipiruvato reductasa
HD: Hemodiálisis
HOP: Hiperoxaluria primaria
HOG: 4-hidroxioxoglutarato
HOGA1: 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolasa 1
iGO: Inhibidores de la glicolato oxidasa
iLDHA: Inhibidores de la lactato deshidrogenasa A
TxR: Trasplante renal
TxH: Trasplante hepático

Correspondencia:

Email: cristinamh24@gmail.com

Recibido: 14/9/2023. Aceptado: 07/10/2023

INTRODUCCIÓN

En humanos, el oxalato no es metabolizado, por lo que cualquier cantidad de este ácido dicarboxílico obtenido de manera endógena o exógena debe ser excretado principalmente por vía renal. La producción elevada de oxalato endógeno por defectos genéticos se denomina hiperoxaluria primaria (HOP), mientras que una elevada absorción de oxalato por el intestino se denomina hiperoxaluria secundaria. El término oxalosis se refiere a la acumulación sistémica (extrarrenal) de oxalato en su forma insoluble, a modo de cristales de oxalato cálcico, independientemente de cuál sea el origen de la hiperoxaluria (Figura I).

Las HOP no son enfermedades renales *per se*, sino errores congénitos del metabolismo del glioxilato hepático. Todas estas patologías se caracterizan por

una producción excesiva de oxalato endógeno¹, y se manifiestan inicialmente con episodios recurrentes de urolitiasis y/o nefrocalcinosis, de ahí su importancia en el campo de la nefrología (adulta y pediátrica).

Hasta la fecha se han identificado tres tipos de HOP (HOP-1, HOP-2 y HOP-3), según el defecto enzimático; todas ellas siguen un modo de herencia autosómico recesivo. Las mutaciones en el gen *AGXT*, que codifica para la enzima peroxisomal alanina-glioxilato aminotransferasa (AGT), causan HOP-1; en el gen *GRHPR*, la enzima citosólica glioxilato reductasa/hidroxipiruvato reductasa (GRHPR) causa HOP-2; y en el gen *HOGA1*, la enzima mitocondrial 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolasa 1 (HOGA) causa HOP-3²⁻⁴. Las mutaciones en cualquiera de estos genes aumentan la concentración de glioxilato en el citoplasma de los hepatocitos, el cual es transformado en oxalato, bien por la enzima peroxisomal glicolato oxidasa (GO), o bien por la enzima citosólica lactato deshidrogenasa A (LDHA)¹.

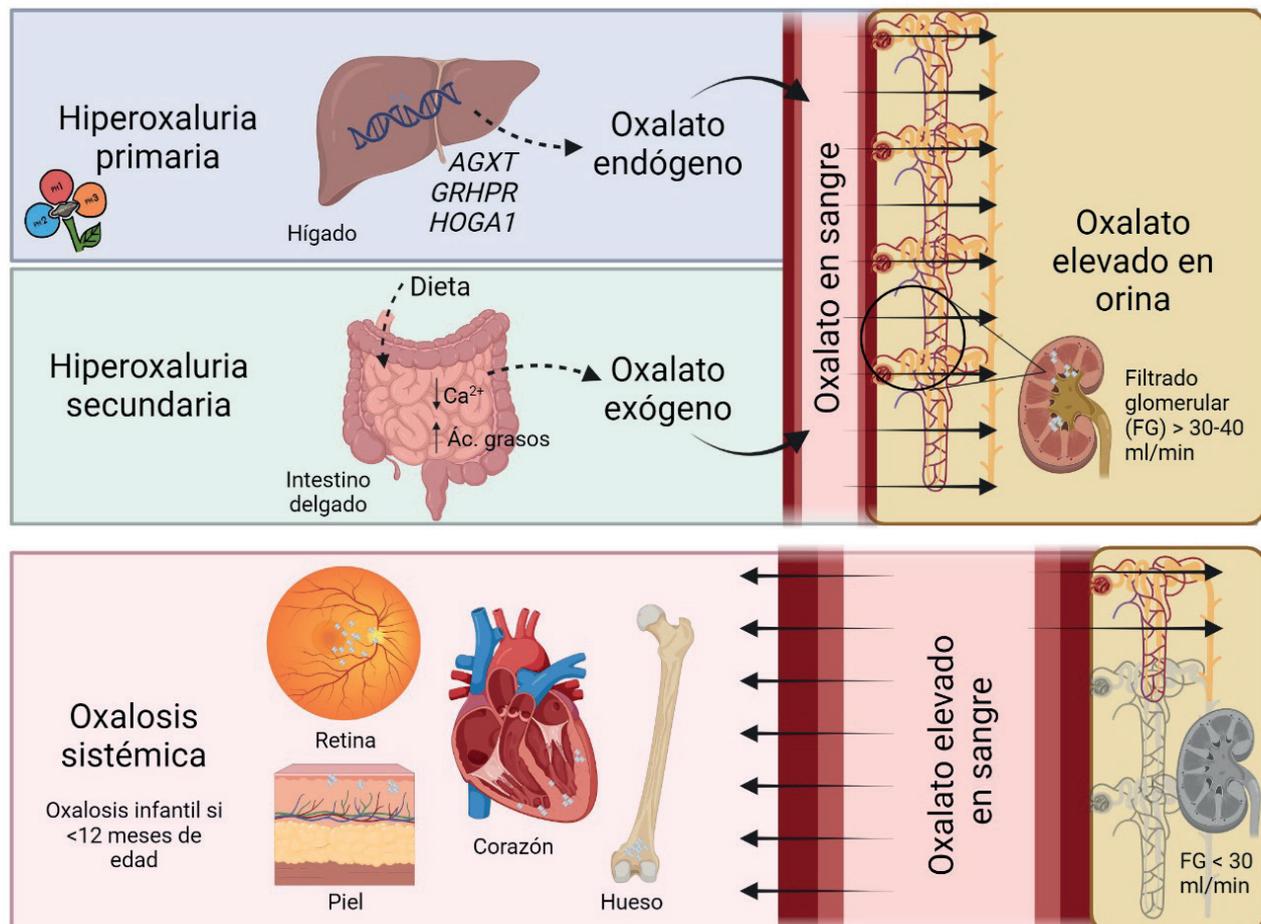
Las HOP son enfermedades raras con una prevalencia estimada en 1-3 casos por millón de habitantes en

Europa. Sin embargo, en regiones geográficas como las Islas Canarias, Kuwait o Túnez, presentan una prevalencia mayor debido a la endogamia de la población y a un posible efecto fundador. En Europa existen 932 pacientes con HOP-1⁵, 101 con HOP-2⁶ y 95 con HOP-3⁷, aunque muchos pacientes no están registrados, o están infradiagnosticados, por lo que, si se tiene en cuenta que la prevalencia genómica está en torno a 1:58 000 habitantes⁸, estos valores probablemente sean superiores. Este dato ha sido recientemente confirmado tras el primer cribado genético neonatal de HOP realizado en Alemania en 2022-2023 (NCT05843851). En España, en los últimos 30 años, se han diagnosticado alrededor de 91 pacientes HOP (84 HOP-1, 4 HOP-2 y 3 HOP-3), 38 de ellos de las Islas Canarias (un 42 % del total, todos HOP-1).

En la hiperoxaluria secundaria hay una elevada absorción intestinal de oxalato exógeno debido al secuestro de calcio por parte de los ácidos grasos, lo cual deja una mayor cantidad de oxalato absorbible en el intestino. Una administración regular de antibióticos también puede conducir a una falta de bacterias

Figura I. Diferencias entre hiperoxaluria primaria y secundaria, y oxalosis sistémica.

En la hiperoxaluria primaria, los defectos genéticos en enzimas hepáticas producen elevadas cantidades de oxalato endógeno que van a la sangre, mientras que en la hiperoxaluria secundaria el oxalato procedente de la dieta es absorbido en grandes cantidades, bien por alta ingesta, o bien por síndrome malabsortivos que secuestran calcio, dejando el oxalato exógeno libre para que se absorba hacia la sangre. Ante una función renal adecuada, el oxalato es filtrado por los riñones, causando hiperoxaluria y depósitos de cristales de oxalato cálcico en el parénquima renal. Cuando la función renal está comprometida, los riñones no son capaces de filtrar las cantidades elevadas de oxalato, por lo que este aumenta en sangre y se acumula en tejidos extrarrenales como la retina, el corazón, el hueso, la piel, entre otros, causando oxalosis sistémica. La oxalosis sistémica en pacientes <12 meses de edad se denomina oxalosis infantil, típica de la hiperoxaluria primaria tipo 1. Imagen creada en BioRender.



intestinales que degradan el oxalato (por ejemplo, *Oxalobacter formigenes*), y, por lo tanto, puede causar alteraciones de la flora intestinal, con el consecuente aumento en la absorción de oxalato intestinal⁹.

Los niveles de excreción de oxalato en orina que definen la condición de HOP se establecen en $\geq 0,8$ mmol (>72 mg) por $1,73$ m² de superficie corporal/día (los valores normales son $<0,5$ mmol/ $1,73$ m²/día o <45 mg/ $1,73$ m²/día)¹⁰. En la hiperoxaluria secundaria se excreta menos oxalato en la orina que en las formas primarias, si bien el oxalato está elevado y puede alcanzar valores $>1,0$ mmol/ $1,73$ m² de superficie corporal/día¹⁰. Estas hiperoxalurias provocan la precipitación del oxalato con el calcio en el lumen tubular y en el tejido intersticial, depositando cristales de oxalato cálcico (CaOx) que activan una respuesta inflamatoria renal y desencadenando un declive progresivo de la función renal, enfermedad renal crónica y fallo renal terminal¹¹. La supersaturación del plasma por CaOx se alcanza a niveles de oxalemia >30 μ mol/l (según el método analítico). La elevación constante de la oxalemia provoca el depósito de CaOx en casi todos los tejidos (hueso, retina, miocardio, endotelio, piel, etc.), es decir, oxalosis sistémica¹⁰. Especialmente relevante, por su alta morbimortalidad, es la oxalosis infantil, definida como el depósito de CaOx extrarrenal en pacientes menores de 12 meses de edad y con enfermedad renal terminal¹.

SÍNTOMAS CLÍNICOS

Los síntomas clínicos pueden manifestarse en cualquier momento de la vida del paciente HOP. Según los registros de pacientes europeos (*OxalEurope*)^{6,7,12,13} y americanos (*Rare Kidney Stone Consortium*)¹⁴, los síntomas aparecen a una mediana de edad de 3,9-4,9 años en HOP-1 (3,6 meses en casos de oxalosis infantil), 3,2-5,7 años en HOP-2 y 1,8-2,7 años en HOP-3. Aunque la enfermedad litiásica suele manifestarse con mayor frecuencia y gravedad en la infancia y adolescencia, la HOP no debe considerarse únicamente como una enfermedad pediátrica, ya que los eventos litiásicos ocurren a lo largo de toda la vida del paciente¹⁴.

Clínicamente, cursan con episodios recurrentes de cálculos renales de oxalato cálcico, y/o nefrocalcinosis, concomitante o no con la expulsión espontánea de la litiasis y/o hematuria, que progresivamente condiciona un declive de la función renal¹. En la edad pediátrica, un 32 % de HOP-1, un 8 % de HOP-2 y un 10 % de HOP-3 tienen un filtrado glomerular (FG) <45 ml/min en su presentación inicial^{6,7,12}. En el curso de la enfermedad, a los 40 años de edad, un 50-80 % de los pacientes HOP-1 (según genotipo), un 25-34 % de los HOP-2 y un 1-3 % de los HOP-3 desarrollan fallo renal terminal (ERC 5)^{6,7,14}.

La expresión clínica es muy heterogénea, incluso en casos intrafamiliares, ya que abarca desde individuos asintomáticos (u oligosintomáticos) diagnosticados por cribado familiar, hasta expresiones más graves de la sintomatología descrita, incluida la oxalosis sistémica en cualquier tejido del organismo, excepto en el parénquima hepático¹⁵. Esto condiciona que los pacientes manifiesten

retrasos en el crecimiento, arritmias, cardiomiopatías, retinopatías o afectación dermatológica, entre otros. Dada la progresión a fallo renal más acelerada y precoz en los pacientes HOP-1, la oxalosis sistémica ocurre en un 50 % de estos individuos¹⁶, mientras que se reduce a un 4 % de pacientes HOP-2⁶ y a ningún caso, hasta la fecha, con HOP-3. Por este mismo motivo, los casos de oxalosis infantil han sido descritos únicamente en pacientes HOP-1, llegando a suponer hasta el 10 % de los pacientes HOP-1 europeos¹³.

En la hiperoxaluria secundaria, la urolitiasis recurrente y/o nefrocalcinosis estará acompañada de una ingesta excesiva de oxalato (dietética), o por enfermedades intestinales crónicas (entérica), como la enfermedad de Crohn, o síndromes malabsortivos secundarios a resección intestinal, cirugía bariátrica, malabsorción de grasas, o fibrosis quística, entre otros. También, la intoxicación por etilenglicol puede ser motivo de hiperoxaluria secundaria⁹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HOP se establece integrando la sintomatología clínica con los resultados de pruebas diagnósticas específicas. Tras el primer evento litiásico en niños, y en todos aquellos adultos que presenten cálculos recurrentes de oxalato cálcico, o definitivamente aquellos con oxalosis sistémica, debe realizarse el cribado para HOP¹¹. La mediana de edad al diagnóstico ronda entre los 5-11 años; es más precoz para la HOP-3 (Tabla I), aunque hay un número no desdeñable de pacientes HOP que son diagnosticados en la edad adulta (Tabla I). Aún más relevante es el alto porcentaje de pacientes, sobre todo HOP-1, que son diagnosticados cuando ya presentan enfermedad renal terminal (Tabla I), lo que refleja un retraso significativo en el diagnóstico de estos pacientes^{6,7,12,14}.

La ecografía abdominal o la tomografía computarizada son las técnicas de imagen más usadas para identificar los cálculos renales, mientras que los depósitos sistémicos se evalúan en los huesos mediante resonancia magnética¹⁷; en el corazón, con ecocardiografía *speckle tracking* valorando la deformación miocárdica¹⁸; o en la retina, mediante oftalmoscopia indirecta o con una lámpara de hendidura¹⁹.

Las recientes guías clínicas europeas²⁰ recomiendan que, en pacientes con enfermedad renal conservada, se recojan tres muestras de orina de 24 horas acidificada (pH <2), bajo una dieta pobre en oxalato, para la determinación de oxalato, glicolato, ácido glicérico, 4-hidroxi glutamato (4OHGlu), 4-hidroxioxoglutarato (HOG) y 2,4-dihidroxioxoglutarato (DHG) (Tabla I). Las muestras de orina no acidificadas pueden dar falsos negativos por falta de solubilización del oxalato. Los resultados deben corregirse por superficie corporal, lo que permite utilizar el mismo rango de normalidad para pacientes pediátricos y adultos. En aquellos casos en los que la recolección de orina de 24 horas no sea posible, se recomienda recoger al menos 3 muestras de orina aislada en días consecutivos y calcular la excreción de oxalato

Tabla I. Tipos de hiperoxaluria primaria (HOP, tipos 1-3) y sus particularidades en cuanto a genética, diagnóstico, marcadores bioquímicos y aplicabilidad de los distintos tratamientos disponibles. *AGXT*: alanina-glioxilato aminotransferasa; *GRHPR*: glioxilato reductasa/hidropiruvato reductasa; *HOGAI*: 4-hidroxioxoglutarato aldolasa 1.

	HOP-1	HOP-2	HOP-3
Gen mutado			
<i>AGXT</i>	X		
<i>GRHPR</i>		X	
<i>HOGAI</i>			X
Diagnóstico			
Mediana de edad al diagnóstico (años)	8-11	9	5-6
Diagnóstico en edad adulta	28 %	12 %	10 %
Diagnóstico en enfermedad renal terminal	43 %	11 %	1 %
Marcadores bioquímicos elevados			
Oxalato	X	X	X
Glicolato	X		
Glicerato		X	
4-hidroxioxoglutarato (HOG)			X
2,4-dihidroxioxoglutarato (DHG)			X
4-hidroxi glutamato (4OHGlu)			X
Tratamientos			
Hidratación intensa	X	X	X
Citrato potásico	X	X	X
Vitamina B6	X		
Inhibidores de glicolato oxidasa (IGO)	X		
Inhibidores de lactato deshidrogenasa A (iLDHA)	X	X	X
Extracción quirúrgica de cálculos renales	X	X	X
Diálisis	X	X	X
Trasplante renal aislado	X*	X	X
Trasplante hepatorenal	X		

*Trasplante renal aislado en pacientes HOP-1 portadores de mutaciones *AGXT* respondedoras a vitamina B6 (ver Tabla II).

corregido por creatinina. En pacientes con ERC ≥ 4 , el oxalato debe medirse en plasma, ya que este aumenta conforme disminuye la función renal²¹. También puede acompañarse de la medición de glicolato, ácido glicérico, HOG, DHG, 4OHGlu, aunque los marcadores para HOP-2 y HOP-3 raramente estarán elevados en plasma. Los valores normales dependerán de la técnica analítica utilizada²², pero los valores de oxalemia estarán siempre elevados en un paciente HOP²³.

El diagnóstico se confirma mediante análisis genético en sangre periférica. En HOP-1, una elevación de oxalato y de glicolato requerirá el análisis de *AGXT*. El conocimiento de las mutaciones en este gen es particularmente relevante, tanto por la instauración del tratamiento como por el pronóstico diferencial de estos pacientes. Las mutaciones c.508G>A y c.454T>A producen una proteína con actividad catalítica disminuida localizada erróneamente en la mitocondria, que, tras el tratamiento

Tabla II. Mutaciones del gen *AGXT* y su relación a la respuesta al tratamiento con vitamina B6. Se han sugerido determinadas mutaciones como potenciales respondedoras a vitamina B6⁵, pero la evidencia es aún muy pobre, por lo que se omiten en esta tabla. La respuesta a vitamina B6 se define como una reducción >30 % en la excreción urinaria de oxalato tras al menos 3 meses de tratamiento a dosis óptimas²⁰.

MUTACIÓN EN EL GEN <i>AGXT</i>	CAMBIO AMINOACÍDICO	EFFECTO BIOLÓGICO	RESPUESTA A VITAMINA B6
c.508G>A	p.Gly170Arg (p.G170R)	Deslocalización en mitocondria	Sí
c.454T>A	p.Phe152Ile (p.F152I)	Deslocalización en mitocondria	Sí
c.731T>C	p.Ile244Thr (p.I244T)	Agregación proteica	Parcial
c.121G>A	p.Gly41Arg (p.G41R)	Defectos catalíticos	Parcial
Resto	-	-	Requiere evaluación personalizada*

*Las recomendaciones clínicas actuales sugieren evaluar, como primera línea de tratamiento, la respuesta a vitamina B6 en todo paciente HOP-1, incluso en aquellos con mutaciones potencialmente «no respondedoras» a vitamina B6²⁰.

con vitamina B6, consigue aumentar su actividad y localizarse adecuadamente en el peroxisoma, mejorando significativamente el pronóstico de estos pacientes^{5,6}. La mutación c.731T>C, la más frecuente en las Islas Canarias y en el Norte de África²⁴, causa agregación proteica, pero muestra una respuesta parcial a la vitamina B6 (Tabla II) y una supervivencia renal similar a los alelos c.508G>A y c.454T>A⁵. La elevación de oxalato y ácido glicérico guía al análisis del gen *GRHPR* (HOP-2), y el oxalato elevado + HOG/DHG/4OHGlu, al análisis del gen *HOGAI* (HOP-3). Ante el diagnóstico de un caso índice, es imprescindible realizar un despistaje familiar; si es posible, de hasta tres generaciones²⁰.

TRATAMIENTO

Como en toda enfermedad litiasica, todos los pacientes HOP con función renal conservada requieren un tratamiento estándar de inicio precoz, consistente en hidratación intensa a lo largo de todo el día (3,5–4 l/día en adultos; 2–3 l/m² de superficie corporal en niños) e inhibidores de la cristalización, como el citrato potásico (0,1–0,15 g/kg), que alcalinizan la orina y reducen la cristalización de oxalato cálcico. En pacientes pediátricos, se puede considerar la posibilidad de utilizar una sonda gástrica permanente para suministrar una cantidad suficiente de líquido por la noche. En caso de fiebre alta, diarrea severa o pérdida de líquidos por cualquier motivo, se debe aplicar suero intravenoso permanente de inmediato²⁰.

La dieta debe ser equilibrada. Hay que evitar consumir solo grandes cantidades de alimentos ricos en oxalato y vitamina C (el ácido ascórbico es precursor del oxalato). Las dietas pobres en calcio están contraindicadas, ya que favorecen la absorción intestinal de oxalato exógeno^{9,20}.

La extracción quirúrgica de los cálculos renales solo debe considerarse en caso de cálculos obstructivos que cursen con dolor y/o infección, o ante una carga masiva de cálculos renales, y no en los asintomáticos o no obstructivos. La litotricia extracorpórea por ondas de choque puede dañar irreversiblemente el parénquima renal, especialmente en pacientes con nefrocalcinosis, por lo que es preferible el uso de técnicas menos invasivas como la nefrolitotomía percutánea o la ureterorenoscopia²⁰.

Vitamina B6

El piridoxal-5-fosfato es la forma activa de la vitamina B6, que actúa como cofactor de la enzima AGT, estabilizándola e incrementando su actividad catalítica²⁵. Como se ha mencionado, determinadas variantes patogénicas de AGT responden al tratamiento con vitamina B6 (mutaciones *missense*) (Tabla II), mientras que otras son insensibles a esta (deleciones, inserciones, mutaciones de *splicing*)²⁶. Sin embargo, la vitamina B6 oral es la primera línea de tratamiento en todo paciente con sospecha de HOP sin diagnóstico genético establecido, y definitivamente en todos los HOP-1²⁰, ya que la respuesta a vitamina B6 no depende solo del genotipo, sino de la capacidad individual de absorberla y metabolizarla²⁶. Se considera que un paciente responde a la vitamina B6 si, al cabo de tres meses, el oxalato urinario ha disminuido en, al menos, un 30 % respecto a los valores basales²⁰. La respuesta a la vitamina B6 se asocia a una mejora en el curso clínico del paciente y a una manifestación de fallo renal a edades más avanzadas que en los que no generan respuesta¹². En pacientes HOP-2 y HOP-3, la vitamina B6 no funciona.

Tratamiento renal sustitutivo

La producción endógena de oxalato en pacientes HOP-1 es de 4-7 mmol/día, mientras que la eliminación de oxalato con regímenes regulares de diálisis es de 1-1,4 mmol/día. Por ello, ninguna forma de terapia renal sustitutiva, esto es, hemodiálisis (HD) y/o diálisis peritoneal (DP), permite una eliminación suficiente de oxalato²⁰. Sin embargo, en pacientes con FG <25-30 ml/min, está indicado el inicio de tratamiento renal sustitutivo para enlentecer el depósito sistémico de oxalato, entre otros efectos deletéreos derivados del fracaso renal. Para mantener la oxalemia en los niveles más bajos posibles, se recomiendan sesiones de hemodiálisis más cortas y frecuentes (3 h/día, 5-6 veces/semana), con filtros de alto flujo, y si es tolerable, combinarlas con sesiones nocturnas de DP²⁰. En todo caso, la diálisis es solo un tratamiento temporal previo al trasplante que puede combinarse o no con tratamiento farmacológico.

Trasplante renal y hepatorenal

En HOP-1, el trasplante hepático (TxH) cura el defecto enzimático, mientras que el trasplante renal aislado (TxR) solo reemplaza el órgano víctima del fallo metabólico, pero no sustituye al generador del oxalato endógeno, el hígado. Por ello, muchos pacientes sin diagnóstico HOP

previo al TxR desarrollan rechazo agudo del injerto por recurrencia de cristalopatía por oxalato cálcico⁵. El TxH precoz previo al deterioro renal no está recomendado por la complejidad para establecer la temporalidad adecuada del mismo²⁰.

El trasplante hepatorenal combinado o secuencial son las opciones recomendadas en pacientes HOP-1 con fallo renal y que no responden a vitamina B6²⁰. En pacientes adultos HOP-1 que responden positivamente a vitamina B6 (Tabla II), el TxR ofrece una supervivencia renal similar a aquellos con trasplante hepatorenal combinado (Tabla I)²⁷. En pacientes HOP-2 y HOP-3, el TxR es el método de elección, aunque la evidencia aún es escasa.

Terapia de reducción de sustrato

Los inhibidores de la glicolato oxidasa (iGO) y los inhibidores de la lactato deshidrogenasa A (iLDHA) son el grupo más novedoso de fármacos. Su estrategia es reducir los niveles de producción endógena de oxalato en el hígado, bien inhibiendo la conversión de glicolato a glioxilato en el peroxisoma, con la consecuente elevación de glicolato (iGO), o bien inhibiendo la conversión citosólica de glioxilato en oxalato, la última etapa de esta ruta metabólica (iLDHA). Los iGO son eficaces únicamente en pacientes HOP-1, mientras que los iLDHA lo son potencialmente en todos los tipos de HOP. Para ambas dianas terapéuticas se han investigado, en los últimos años, estrategias de inhibición a tres niveles moleculares: proteico, con moléculas sintéticas de pequeño tamaño; transcripcional, con ARN de interferencia (ARNi); y genómico, mediante edición génica (Tabla III).

De los iGO, el ARNi lumasiran (Oxlumo®, Alnylam® Pharmaceuticals) ha sido pionero en comercializarse en Europa y EE. UU. La administración subcutánea consta de una fase de inducción y una de mantenimiento, con dosis corregidas por peso corporal (Tabla III). En ensayos clínicos aleatorizados y controlados^{28,29}, las dosis de 3 mg/kg de lumasiran en pacientes HOP-1 adultos y pediátricos con FG >45 ml/min/1,73 m² mostraron buena tolerancia y leves efectos adversos, así como una reducción de la oxaluria en un 70-75 % a los 6 y 12 meses, alcanzando valores dentro y/o cercanos a la normalización, con un concomitante incremento de la excreción urinaria de glicolato y una mejora o estabilización del grado de nefrocalcinosis. En aquellos con FG <45 ml/min/1,73 m² y >12 meses de edad, lumasiran redujo la oxalemia en un 42% y 33% en pacientes con y sin HD, respectivamente³⁰. Fuera de ensayos clínicos, lumasiran corrobora su seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con función renal conservada, así como una estabilización o regresión del grado de litiasis y nefrocalcinosis¹¹. Incluso la hidratación intensa nocturna pudo retirarse en dos pacientes adolescentes con >20 meses en tratamiento con lumasiran, mejorando así su calidad de vida³¹. El uso de lumasiran en periodo peritransplante renal ha resultado eficaz en 5 de 6 pacientes descritos^{11,32}, posiblemente por su respuesta a vitamina B6, o a la variabilidad en la respuesta al lumasiran en pacientes adultos, demostrada tras la infusión intravenosa de isótopos a pacientes

HOP-1 tratados con este ARNi³³. Dada la elevación concomitante de ácido glicólico, los pacientes pueden desarrollar acidosis metabólica, por lo que se recomienda una monitorización estrecha¹¹.

De los iLDHA, nedosiran (RivflozaTM, Novo Nordisk Inc.) es un ARNi cuya eficacia y seguridad también se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados y controlados^{34,35}; recientemente ha sido aprobado por la FDA para su uso en pacientes HOP-1. La administración subcutánea a dosis mensuales corregidas por peso corporal (Tabla III) reduce la oxaluria hasta su normalización en pacientes HOP-1 con FG >30 ml/min. En pacientes HOP-

2 y HOP-3 los datos no son concluyentes^{35,36}, posiblemente por el bajo tamaño muestral y el corto periodo de tiempo de análisis. Bajo uso compasivo en unos pocos pacientes, nedosiran reduce eficazmente los niveles de oxalemia en pacientes hemodializados¹¹, incluso favoreciendo el TxR aislado frente al hepatorenal³⁷. Además, es capaz de reducir los depósitos óseos de oxalato cálcico y mejorar la deformidad cardíaca¹⁷. El estiripentol (Diacomit[®], Biocodex[®]) es un fármaco oral indicado para el síndrome de Dravet, que ha mostrado también eficacia en pacientes HOP-1³⁸, incluso en combinación con lumasiran^{11,39}. Esto abre la posibilidad de tratamientos combinados iGO-iLDHA para aquellos casos en los que la monoterapia

Tabla III. Tratamientos farmacológicos aprobados y en desarrollo para la hiperoxaluria primaria. iGO: inhibidor de glicolato oxidasa; iLDHA: inhibidor de lactato deshidrogenasa tipo A; ARNi: ARN de interferencia; IND: *Investigational New Drug*; FDA: *Food and Drug Administration*; NCT: *National Clinical Trial* en www.clinicaltrials.org; PMID: identificador de publicación en PubMed (Base de datos del *National Institute of Health*).

FÁRMACO (EMPRESA FARMACÉUTICA)	NATURALEZA DEL FÁRMACO	ESTADIO DE DESARROLLO TECNOLÓGICO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS EN HUMANOS / REFERENCIA DE ENSAYO CLÍNICO (NCT) O PUBLICACIÓN EN PUBMED (PMID)
Vitamina B6	Chaperona farmacológica	Aprobado en humanos	Oral	5-10 mg/kg/día
iGO				
Lumasiran (Oxlumo [®] , Alnylam [®] Pharmaceuticals)	ARNi	Aprobado en humanos	Subcutánea	<10 kg: 6 mg/kg mensual 3 dosis, mantenimiento con 3 mg/kg mensual (empezando un mes tras la inducción) 10-20 kg: 6 mg/kg mensual 3 dosis; mantenimiento con 6 mg/kg trimestral (empezando un mes tras la inducción) >20 kg: 3 mg/kg mensual 3 dosis; mantenimiento con 3 mg/kg trimestral (empezando un mes tras la inducción)
BBP-711 (Cantero Therapeutics)	Moléculas sintéticas de pequeño tamaño	Ensayos clínicos fase 1	Oral	NCT04876924
Furilsalicilatos	Moléculas sintéticas de pequeño tamaño	Modelos animales		PMID: 30028141
ABO-101 (Arbor Biotechnologies)	Edición génica	IND en proceso		
CRISPR/Cas9	Edición génica	Modelos animales		PMID: 30575740
iLDHA				
Nedosiran (Rivfloza [®] , Novo Nordisk Inc)	ARNi	Aprobado en humanos para HOP-1. En ensayos clínicos fase III para HOP-2 y HOP-3	Subcutánea	Adultos >50 kg: 170 mg mensuales Adultos <50 kg: 136 mg mensuales Si 11-18 años: 3,5 mg/kg mensuales Si <11 años: 2 mg/kg mensuales
Estiripentol (Diacomit [®] , Biocodex [®])	Molécula sintética de pequeño tamaño	Aprobado en humanos	Oral	25-50 mg/kg/día
CRISPR/Cas9	Edición génica	Modelos animales		PMID: 35402636
CHK-336 (Chinook Therapeutics)	Edición génica	Ensayos clínicos fase 1		NCT05367661
iGO-iLDHA				
Análogos de proantocianidina A	Molécula sintética de pequeño tamaño	Modelos animales		PMID: 36113265
Derivados triazólicos-tiazólicos	Moléculas sintéticas de pequeño tamaño	Modelos animales		PMID: 34267881
Derivados del ácido aminometilfúril salicílico	Moléculas sintéticas de pequeño tamaño	Modelos animales		PMID: 35500475

no es suficientemente eficaz⁴⁰. Aún se debate acerca de si los nuevos tratamientos farmacológicos basados en iGO y/o iLDHA pueden sustituir por completo el TxH en HOP-1. Los efectos a largo plazo de un TxR aislado, más tratamiento crónico con ARNi, son aún desconocidos.

CONCLUSIONES

La hiperoxaluria primaria es una enfermedad rara grave cuyo diagnóstico precoz con técnicas bioquímicas y genéticas es esencial para mejorar el pronóstico de estos pacientes. Para su tratamiento se emplean diversas estrategias terapéuticas que evolucionan hacia el uso de fármacos moleculares innovadores que reducen la necesidad de trasplante hepatorenal y mejoran significativamente su calidad de vida.

Financiación

El presente estudio no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

CMH es consultora de Novo Nordisk y Arbor Therapeutics.

Bibliografía

- Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Aug 15 [cited 2014 Jul 25];369(7):649–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23944302>
- Danpure CJ. Peroxisomal alanine:glyoxylate aminotransferase and prenatal diagnosis of primary hyperoxaluria type 1. *Lancet*. 1986 Nov;2(8516):1168.
- Cramer SD, Ferree PM, Lin K, Milliner DS, Holmes RP. The gene encoding hydroxypyruvate reductase (GRHPR) is mutated in patients with primary hyperoxaluria type II. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1999 Oct;8(11):2063–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10484776>
- Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, Milliner DS, Becker-Cohen R, Rinat C, *et al.* Mutations in DHAPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2010 Sep 10 [cited 2013 Nov 21];87(3):392–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=29333339&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Metry EL, Garrelfs SF, Deesker LJ, Acquaviva C, D'Ambrosio V, Bacchetta J, *et al.* Determinants of Kidney Failure in Primary Hyperoxaluria Type 1: Findings of the European Hyperoxaluria Consortium. *Kidney Int Rep*. 2023 Aug;
- Garrelfs SF, Rumsby G, Peters-Sengers H, Erger F, Groothoff JW, Beck BB, *et al.* Patients with primary hyperoxaluria type 2 have significant morbidity and require careful follow-up. *Kidney Int* [Internet]. 2019 Dec;96(6):1389–99. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253819308452>
- Martin-Higuera C, Garrelfs SF, Groothoff JW, Jacob DE, Moochhala SH, Bacchetta J, *et al.* A report from the European Hyperoxaluria Consortium (OxalEurope) Registry on a large cohort of patients with primary hyperoxaluria type 3. *Kidney Int* [Internet]. 2021;100(3):621–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33865885>
- Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, Seide BM, Olson JB, Meek AM, *et al.* Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2015 Oct;26(10):2559–70. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2014070698>
- Dill H, Martin-Higuera C, Hoppe B. Diet-related urine collections: assistance in categorization of hyperoxaluria. *Urolithiasis* [Internet]. 2021 Nov 25; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34821949>
- Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, *et al.* Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2012 May [cited 2013 Nov 21];27(5):1729–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547750>
- Hoppe B, Martin-Higuera C. Improving Treatment Options for Primary Hyperoxaluria. *Drugs*. 2022 Jul;82(10):1077–94.
- Mandril G, van Woerden CS, Berchiolla P, Beck BB, Acquaviva Bourdain C, Hulton SA, *et al.* Data from a large European study indicate that the outcome of primary hyperoxaluria type 1 correlates with the AGXT mutation type. *Kidney Int* [Internet]. 2014 Dec;86(6):1197–204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24988064>
- Deesker LJ, Garrelfs SF, Mandril G, Oosterveld MJS, Cochat P, Deschênes G, *et al.* Improved Outcome of Infantile Oxalosis Over Time in Europe: Data from the OxalEurope Registry. *Kidney Int Rep*. 2022 Jul;7(7):1608–18.
- Singh P, Viehman JK, Mehta RA, Cogal AG, Hasadsri L, Oglesbee D, *et al.* Clinical characterization of primary hyperoxaluria type 3 in comparison with types 1 and 2. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 2021 Feb 5; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33543760>
- Recker P, Beck BB, Sikora P, Göbel H, Kemper MJ, Nazzo A, *et al.* Chronic liver disease and hepatic calcium-oxalate deposition in patients with primary hyperoxaluria type I. *Sci Rep*. 2022 Oct 6;12(1):16725.
- van der Hoeven SM, van Woerden CS, Groothoff JW. Primary hyperoxaluria type 1, a too often missed diagnosis and potentially treatable cause of end-stage renal disease in adults: results of the Dutch cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Oct;27(10):3855–62.
- Merz LM, Born M, Kukuk G, Sprinkart AM, Becker I, Martin-Higuera C, *et al.* Three Tesla magnetic resonance imaging detects oxalate osteopathy in patients with primary hyperoxaluria type I. *Pediatr Nephrol*. 2022 Dec 6;
- Lagies R, Udink Ten Cate FEA, Feldkötter M, Beck BB, Sreeram N, Hoppe B, *et al.* Subclinical myocardial disease in patients with primary hyperoxaluria and preserved left ventricular ejection fraction: a two-dimensional speckle-tracking imaging study. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2019 Dec;34(12):2591–600. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31440827>
- Birtel J, Herrmann P, Garrelfs SF, Dulz S, Atiskova Y, Diederen RM, *et al.* The Ocular Phenotype in Primary Hyperoxalu-

- ria Type 1. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2019 Oct;206:184–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939419302181>
20. Groothoff JW, Metry E, Deesker L, Garrelfs S, Acquaviva C, Almardini R, *et al.* Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol.* 2023 Mar;19(3):194–211.
 21. Perinpam M, Enders FT, Mara KC, Vaughan LE, Mehta RA, Voskoboev N, *et al.* Plasma oxalate in relation to eGFR in patients with primary hyperoxaluria, enteric hyperoxaluria and urinary stone disease. *Clin Biochem* [Internet]. 2017 Dec;50(18):1014–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.07.017>
 22. Stokes F, Acquaviva-Bourdain C, Hoppe B, Lieske JC, Lindner E, Toulson G, *et al.* Plasma oxalate: comparison of methodologies. *Urolithiasis* [Internet]. 2020 May 29;48(6):473–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00240-020-01197-4>
 23. Metry EL, Garrelfs SF, Peters-Sengers H, Vaz FM, Bijlsma JA, Neradova A, *et al.* Plasma oxalate and glycolate concentrations in dialysis patients with and without primary hyperoxaluria type 1. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Jun 30;38(7):1773–5.
 24. 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* [Internet]. 2003 Jun 10 [cited 2013 Nov 21];100(12):7277–82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=165866&tool=pmcentrez&render-type=abstract>
 25. Dakshinamurti K, Dakshinamurti S, Czubyrt MP. Vitamin B6: Effects of Deficiency, and Metabolic and Therapeutic Functions. In: *Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 1–23.
 26. Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R, Franklin J, Hero B, Beck BB, *et al.* Vitamin B6 in primary hyperoxaluria I: first prospective trial after 40 years of practice. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014 Mar;9(3):468–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24385516>
 27. Metry EL, Garrelfs SF, Peters-Sengers H, Hulton SA, Acquaviva C, Bacchetta J, *et al.* Long-Term Transplantation Outcomes in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1 Included in the European Hyperoxaluria Consortium (OxalEurope) Registry. *Kidney Int Rep.* 2022 Feb;7(2):210–20.
 28. Sas DJ, Magen D, Hayes W, Shasha-Lavsky H, Michael M, Schulte I, *et al.* Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. *Genet Med.* 2022 Mar;24(3):654–62.
 29. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O’Riordan WD, Cochat P, *et al.* Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384(13):1216–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33789010>
 30. Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, Lieske JC, Frishberg Y, Simkova E, *et al.* Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. *Am J Kidney Dis.* 2023 Feb;81(2):145–155.e1.
 31. Biebuyck N, Destombes C, Prakash R, Boyer O. Is withdrawal of nocturnal hyperhydration possible in children with primary hyperoxaluria treated with RNAi? *J Nephrol.* 2023 Jun;36(5):1473–6.
 32. Sellier-Leclerc AL, Metry E, Clave S, Perrin P, Acquaviva-Bourdain C, Levi C, *et al.* Isolated kidney transplantation under lumasiran therapy in primary hyperoxaluria type 1: a report of five cases. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Feb 13;38(2):517–21.
 33. Garrelfs SF, Metry EL, van Harskamp D, Vaz FM, van den Akker CHP, Schierbeek H, *et al.* Glycolate oxidase inhibition by lumasiran varies between patients with primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.* 2023 Mar 4;
 34. Hoppe B, Koch A, Cochat P, Garrelfs SF, Baum MA, Groothoff JW, *et al.* Safety, pharmacodynamics, and exposure-response modeling results from a first-in-human phase 1 study of nedosiran (PHYOX1) in primary hyperoxaluria. *Kidney Int.* 2022;101(3):626–34.
 35. Baum MA, Langman C, Cochat P, Lieske JC, Moochhala SH, Hamamoto S, *et al.* PHYOX2: a pivotal randomized study of nedosiran in primary hyperoxaluria type 1 or 2. *Kidney Int.* 2023 Jan;103(1):207–17.
 36. Goldfarb DS, Lieske JC, Groothoff J, Schalk G, Russell K, Yu S, *et al.* Nedosiran in primary hyperoxaluria subtype 3: results from a phase I, single-dose study (PHYOX4). *Urolithiasis.* 2023 Apr 28;51(1):80.
 37. Breeggemann MC, Gluck SL, Stoller ML, Lee MM. A Case Report of Kidney-Only Transplantation in Primary Hyperoxaluria Type 1: A Novel Approach with the Use of Nedosiran. *Case Rep Nephrol Dial.* 2023;13(1):63–9.
 38. Le Dudal M, Hugué L, Perez J, Vandermeersch S, Bouderville E, Tang E, *et al.* Stiripentol protects against calcium oxalate nephrolithiasis and ethylene glycol poisoning. *J Clin Invest* [Internet]. 2019;129(6):2571–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30946030>
 39. Lombardi Y, Isnard P, Chavarot N, Chauvet S, Martinez F, Theret É, *et al.* Stiripentol and Lumasiran as a Rescue Therapy for Oxalate Nephropathy Recurrence After Kidney Transplantation in an Adult Patient With Primary Hyperoxaluria Type 1. *Am J Kidney Dis.* 2023 Jan 21;
 40. Metry EL, Deesker LJ, Garrelfs SF, Oosterveld MJS, Beekman KM, Cornelissen MEA, *et al.* Successful kidney-alone transplantation in a patient with PH1 on combination RNA-interference therapy. *Kidney Int.* 2023 Jul;104(1):203–4.