



Universidad
Católica de
Valencia
San Vicente Mártir

Universidad Católica de Valencia

San Vicente Mártir

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Grado en Medicina

Trabajo de Fin de Grado

Manejo de la Acidosis Tubular Renal Distal

Nueva Perspectiva Terapéutica

Revisión Bibliográfica Sistemática

Autora:

Micaela Mussini

Tutor:

Dr. Sergio Bea Granell



RESUMEN

Título: Manejo de la Acidosis Tubular Renal Distal. Nueva Perspectiva Terapéutica.

Introducción: La acidosis tubular renal distal (ATRD) es una enfermedad renal infrecuente con consecuencias sistémicas. Recientemente, se ha aprobado en la Unión Europea el uso de Sibnaya[®], que propone un mejor control metabólico frente a los tratamientos convencionales para esta enfermedad. El manejo adecuado de la ATRD puede prevenir complicaciones a largo plazo y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Objetivo: Analizar la evidencia en la literatura científica acerca de la eficacia del Sibnaya[®] para el tratamiento de la ATRD frente a las alternativas terapéuticas convencionales.

Material y Método: Se realizó una revisión bibliográfica sistemática acerca de los tratamientos convencionales y Sibnaya[®] para la ATRD, utilizando las bases de datos PubMed, Clinical Trials, Web of Science y Cochrane. Se utilizaron combinaciones de las palabras clave, obteniendo 252 resultados iniciales que fueron evaluados según los criterios propuestos.

Resultados: Se analizaron exhaustivamente los 2 ensayos clínicos resultantes de la búsqueda. El primero compara la eficacia de Sibnaya[®] frente al tratamiento convencional, y el segundo verifica su seguridad, eficacia y aceptabilidad a largo plazo.

Conclusión: Sibnaya[®] demostró ser más eficaz que los tratamientos convencionales para el manejo de la ATRD en términos de control metabólico y calidad de vida. Además, presenta un perfil de seguridad adecuado. Dada la escasa literatura y el limitado tamaño de muestra, se recomienda un ensayo clínico a largo plazo con mayor cantidad de pacientes para reforzar la validez de estos resultados.

Palabras clave: Acidosis tubular renal. Terapéutica. Citrato de potasio. Bicarbonatos. Compuestos de potasio. Citratos. Resultado del tratamiento.



ABSTRACT

Title: Management of Distal Renal Tubular Acidosis: A New Therapeutic Perspective

Introduction: Distal Renal Tubular Acidosis (dRTA) is a rare kidney disease with systemic consequences. Recently, Sibnaya[®] has been approved in the European Union, offering improved metabolic control compared to conventional treatments for this condition. Proper management of dRTA can prevent long-term complications and enhance patients' quality of life.

Objective: To analyze the evidence in the scientific literature regarding the efficacy of Sibnaya[®] for dRTA treatment compared to conventional therapeutic alternatives.

Materials and Methods: A systematic literature review was conducted on conventional treatments and Sibnaya[®] for dRTA, utilizing PubMed, Clinical Trials, Web of Science, and Cochrane databases. Combinations of keywords were used, yielding 252 initial results that were evaluated based on predefined criteria.

Results: The two resulting clinical trials were thoroughly analyzed. The first compares the efficacy of Sibnaya[®] against conventional treatment, while the second assesses its long-term safety, efficacy, and acceptability.

Conclusion: Sibnaya[®] demonstrated superior efficacy to conventional treatments for managing dRTA in terms of metabolic control and quality of life. Additionally, it exhibits an adequate safety profile. Given the limited literature and sample size, a long-term clinical trial with a larger patient cohort is recommended to validate these findings further.

Keywords: Acidosis, renal tubular. Therapeutics. Potassium citrate. Bicarbonates. Potassium compounds. Citrates. Treatment outcome.



Índice de Contenidos

1. Introducción	xi
1.1. Definición	xi
1.2. Descripción epidemiológica	xi
1.3. Bases fisiopatológicas de ATRd	xi
1.3.1. Regulación nefrológica del metabolismo acido-base	xi
1.3.2. Papel de la nefrona distal en la regulación del estado acido-base	xii
1.3.3. Síntesis del amonio y bicarbonato	xiv
1.3.4. Alteraciones en ATRd	xiv
1.4. Etiología.....	xiv
1.4.1. ATRd adquirida	xv
1.4.2. ATRd hereditaria	xv
1.4.2.1. Bases genéticas.....	xv
1.4.2.2. Relaciones genético-clínicas	xviii
1.5. ATRd incompleta.....	xix
1.6. Manifestaciones clínicas	xx
1.7. Evolución a largo plazo de la función renal	xxi
1.8. Diagnóstico	xxi
1.9. Tratamiento	xxiii
1.9.1. Tratamiento convencional	xxiii
1.9.2. Sibnaya®	xxv
1.9.2.1. Reseña histórica.....	xxvi
1.9.2.2. Mecanismo de acción	xxvi
1.9.2.3. Posología	xxvii
1.9.2.4. Indicaciones.....	xxvii
1.9.2.5. Contraindicaciones	xxvii
1.9.2.6. Efectos adversos	xxviii
1.9.2.7. Seguridad clínica	xxviii
1.9.3. Evolución y pronóstico	xxix
2. Justificación.....	xxx
3. Hipótesis.....	xxxi
4. Objetivos	xxxi



5.	Material y método	xxxii
5.1.	Planeamiento metodológico.....	xxxii
5.2.	Estrategia de búsqueda.....	xxxii
5.3.	Criterios de inclusión y exclusión.....	xxxiii
5.3.1.	Criterios de inclusión.....	xxxiii
5.3.2.	Criterios de exclusión	xxxiii
5.4.	Selección de documentos	xxxiii
5.5.	Limitaciones del estudio	xxxiii
6.	Resultados	xxxv
6.1.	Proceso de admisión de artículos.....	xxxv
6.2.	Tabla de resultados	xxxvi
6.2.1.	Dosis y administración	xxxvii
6.2.2.	Niveles de bicarbonato plasmático	xxxviii
6.2.3.	Niveles de potasio plasmático	xl
6.2.4.	Parámetros urinarios	xli
6.2.5.	Función renal	xlii
6.2.6.	Aceptabilidad, tolerabilidad y seguridad	xlii
6.2.7.	Crecimiento y densidad mineral ósea.....	xliv
7.	Discusión.....	xlvi
8.	Conclusión.....	l
9.	Agradecimientos.....	li
10.	Bibliografía.....	lii



Lista de Figuras

Figura 1. Ubicación de los transportadores en las células del túbulo colector cortical y sus funciones en el transporte ácido-base (4)	xiii
Figura 2. Transporte iónico transepitelial en células principales e intercaladas (21).....	xvi
Figura 3. Esquema de la bomba ATPasa de hidrogeniones (27).....	xvii
Figura 4. Registro de ADV7103 (Sibnaya®) con indicaciones de uso aprobadas en diferentes regiones (38)	xxv
Figura 5. Proceso de selección de artículos incluidos en esta revisión. Fuente: The PRISMA Group 2009 (42).	xxxv
Figura 6. Niveles medios de bicarbonato plasmático registrados con tratamiento convencional y Sibnaya® en los ensayos EudraCT-25 y EudraCT-36 (43), (44).	xxxviii
Figura 7. Diferencia entre número de respondedores y no respondedores según tipo de tratamiento. A partir del ensayo EudraCT-25 (43).....	xxxix



Lista de Tablas

Tabla 1. Proporción de ATRd hereditaria atribuida a variantes patogénicas genéticas (6)	xxi
Tabla 2. Resultados de pruebas de provocación para el diagnostico de ATRd (8)	xxii
Tabla 3. Posología Sibnaya [®] (3)	xxvii
Tabla 4. Lista de los componentes incluidos en Sibnaya [®] (40)	xxviii
Tabla 5. Artículos incluidos en la síntesis (43), (44)	xxxvi
Tabla 6. Comparación de dosis media de álcali entre tratamiento convencional y Sibnaya [®] en los ensayos EudraCT-25 y EudraCT-36 (43), (44)	xxxvii
Tabla 7. Respuesta a los diferentes tratamientos en función del valor medio de bicarbonato plasmático (43)	xl
Tabla 8. Porcentaje de pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento convencional y Sibnaya [®] según parámetros urinarios (43)	xli
Tabla 9. Comparación de EA registrados y categorizados durante el tratamiento convencional y con Sibnaya [®] (43), (44)	xliii



Índice de Acrónimos

- AD: Autosómico dominante
- AE1: Proteína transportadora de aniones banda 3
- AR: Autosómico recesivo
- ATR: Acidosis tubular renal
- ATRd: Acidosis tubular renal distal
- CAII: Anhidrasa carbónica II
- COMP: Comité de Medicamentos Huérfanos
- DI: Diabetes insípida
- DMO: Densidad mineral ósea
- EA: Evento adverso
- EMA: European Medicines Agency
- ERC: Enfermedad renal crónica
- eGFR: Filtración glomerular estimada
- ENA: Excreción neta de ácidos
- EVA: escala visual analógica
- GH: Hormona de crecimiento o somatotropina
- HNS: Hipoacusia neurosensorial
- IMC: Índice de masa corporal
- IR: Insuficiencia renal
- LES: Lupus eritematoso sistémico
- NBCe1: Cotransportador de sodio/bicarbonato
- NGS: Secuenciación de nueva generación
- NHE3: Intercambiador de sodio/hidrogeno
- PIB: Producto interno bruto
- PK: Análisis farmacocinético



- SmPC: Summary of product characteristics
- SS: Síndrome de Sjögren
- TAC: Tomografía axial computarizada
- TCP: Túbulo contorneado proximal
- UAG: Anión gap urinario



1. Introducción

1.1. Definición

La acidosis tubular renal (ATR) un trastorno complejo en el cual los riñones son incapaces de eliminar ácido por orina, desencadenando acidosis metabólica con consecuencias sistémicas (1). Cuando el defecto se sitúa a nivel del túbulo distal, se denomina acidosis tubular renal dista (ATRd), también llamada tipo 1 o clásica (2).

La alteración en la excreción renal de hidrogeniones a nivel distal implica incorrecta acidificación urinaria resultando en un PH urinario anormalmente elevado ($\text{PH} > 5.3$). Se caracteriza por la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica persistente con anión gap normal (PH sérico < 7.35 y bicarbonato sérico $< 22 \text{ mmol/L}$) (3). En este trastorno, en presencia de acidosis, la orina es patológicamente alcalina y cursa con descenso en la excreción de amonio (4).

Las alteraciones hidroelectrolíticas y la acidosis originan problemas a nivel sistémico tales como la desmineralización ósea, poliuria, polidipsia, nefrocalcinosis, urolitiasis, hipopotasemia, hipercalcemia hipocitruuria y tendencia a la deshidratación (5).

Cuando la alteración en la acidificación urinaria provoca acidosis metabólica se denomina ATRd completa, siendo esta la definición comprendida generalmente por el término ATRd. Por lo contrario, el término ATRd incompleta hace referencia a la afectación leve del proceso de acidificación urinaria en ausencia de acidosis metabólica (6).

1.2. Descripción epidemiológica

La incidencia de ATRd primaria es aproximadamente $< 1:100\,000$ (7). La ATRd es una enfermedad infrecuente e infradiagnosticada (8). Según el Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) la prevalencia en el 2017 de ATRd era aproximadamente 2.1 en 10,000 personas en la Unión Europea, basados en data de Noruega, Islandia y Liechtenstein (representante de una población de 515,700,000) (9).

1.3. Bases fisiopatológicas de ATRd

1.3.1. Regulación nefrológica del metabolismo ácido-base

La homeostasis del estado ácido-base es un proceso fundamental para mantener el PH sanguíneo dentro de los parámetros compatibles con la vida, su variación fuera de los parámetros normales afecta fundamentalmente al metabolismo celular. En personas con dieta normoproteica, la producción neta de ácidos está constituida por la suma de ácidos volátiles ($15,000 \text{ mEq/día}$) y los no volátiles ($70-100 \text{ mEq/día}$ o 1 mEq/kg/día) (10). En



condiciones normales, los riñones regulan el estado ácido base mediante la excreción de ácidos no volátiles y producción de bicarbonato que funciona como el tampón alcalino principal en este proceso (4).

Casi la totalidad del bicarbonato filtrado por día es reabsorbido (4.5mol/24horas) (11). La reabsorción ocurre 80% en el túbulo proximal, 15% en el asa de Henle y el resto en segmentos más distales de la nefrona (12). En el segmento proximal se sitúa el cotransportador sodio/bicarbonato (NBCe1) y el intercambiador de sodio/ hidrogeno (NHE3), de tal modo que la retención de bicarbonato genera acidificación de la orina (12). El túbulo proximal además produce aproximadamente 1mEq/Kg/día de bicarbonato para contrarrestar aquellas cantidades pérdidas como ácidos no volátiles, acidez titulable y amonio (4), (11), (13). Esto implica que en el proceso de formación de bicarbonato se elimina ácido por orina, en cantidades equivalentes (11).

La retención y producción renal de bicarbonato está vinculada a la excreción neta de ácidos (ENA). La ENA está compuesta por la suma de la excreción del ion de amonio (sustancia mediante la cual se elimina uno a dos tercios del hidrogeno urinario) y la acidez titulable menos el total de la pérdida urinaria de bicarbonato (11).

Los transportadores de sodio/hidrogeno (distales y proximales), la ATPasa de hidrogeno y ATPasa hidrogeno/potasio además de secretar hidrogeno a nivel distal serán los que determinan el valor de la ENA (11), (14) . Cuando aumenta el aporte de hidrogeniones la fracción excretada de ácidos aumenta, principalmente a expensas del amonio, que se convierte en el principal determinante de la ENA en estas situaciones. Por otro lado, la acidez titulable depende de la presencia de fosfato a nivel distal; que al ser un valor fijo no permite alteraciones regulatorias significativas en la fracción excretada en forma de acidez titulable (4), (11), (12).

1.3.2. Papel de la nefrona distal en la regulación del estado ácido-base

Existen 3 tipos celulares a nivel del túbulo colector que aportan a la orina (4):

- 1) Células intercaladas alfa, productoras de hidrogeniones (ATPasa de hidrogeno apical)
- 2) Células intercaladas beta, productoras de bicarbonato
- 3) Células principales, intercambian potasio por la reabsorción de sodio y agua

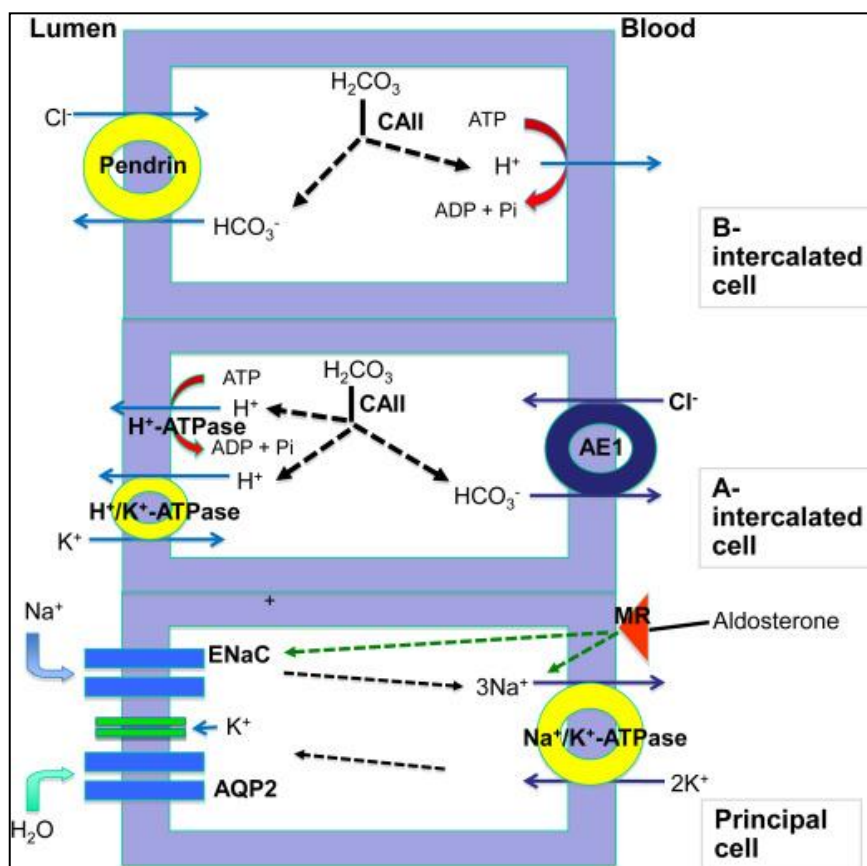


Figura 1. Ubicación de los transportadores en las células del túbulo colector cortical y sus funciones en el transporte ácido-base (4)

Las células intercaladas alfa están presentes tanto en la porción medular como cortical del túbulo colector, producen bicarbonato mediante la anhidrasa carbónica II (CAII), el cual es transportado hacia fuera de la célula por el intercambiador proteína transportadora de aniones Band 3 (AE1) (4), (15).

Las células intercaladas beta del túbulo colector cortical secretan bicarbonato al interior del túbulo a través del intercambiador apical de cloruro/bicarbonato pendrina (8), (16). El hidrogeno se dirige al intersticio mediante el intercambiador basolateral ATPasa de hidrogeniones (4).

De este modo las células intercaladas alfa y beta tienen funciones opuestas y pueden adaptar su fenotipo o cantidad según las necesidades fisiológicas (8). A nivel urinario, el hidrogeno producido por las células intercaladas alfa es amortiguado por los ácidos no volátiles, principalmente fosfato y amonio (NH_3 a NH_4^+). Ante situaciones de acidosis, la regulación implica aumento de la producción de amonio, mientras que la cantidad de fosfato urinario es fija (4).



1.3.3. Síntesis del amonio y bicarbonato

La síntesis de amonio ocurre principalmente en el túbulo contorneado proximal (TCP), aunque también se produce a lo largo de otros segmentos de la nefrona (12). En el TCP la glutamina se metaboliza para producir amoníaco, el cual se combina con el hidrogenión proveniente de la ATPasa apical o del transportador NHE3 para formar amonio (4). En el túbulo colector, las células intercaladas alfa aportan hidrogenión a través de la ATPasa de hidrogeniones apical, facilitando la formación de amonio en la luz tubular (4) (17).

1.3.4. Alteraciones en ATRd

La secreción de hidrogeno en la nefrona distal por las ATPasas de hidrogeniones en las células intercaladas alfa es el mecanismo más determinante en la acidificación urinaria. El mismo esta acoplado al transportador basolateral AE1 de cloruro/bicarbonato (15). Este proceso se intensifica con la disminución del pH sanguíneo. El aumento de excreción de hidrogeno implicara necesariamente la reabsorción de bicarbonato por el mecanismo previamente descrito, con el fin de aumentar el PH sanguíneo. En la ATRd, las alteraciones en los mecanismos tubulares transportadores de hidrogeno o bicarbonato impiden la corrección de la acidosis mediante este mecanismo (15).

Como mecanismo tampón alcalino también se estimulara la resorción ósea responsable de la osteopenia y osteoporosis a largo plazo. La resorción ósea liberara fosfato el cual se une con el hidrogeno urinario con el fin de intentar eliminarlo para amortiguar la acidosis (13). Esto genera hipocitraturia, hipercalciuria y un intento de acidificación urinaria.

1.4. Etiología

La ATRd puede ser hereditaria (primaria) o adquirida (secundaria) (2). La ATRd hereditaria puede ser familiar o esporádica, la prevalencia es desconocida aunque existen aproximadamente 350-400 casos en literatura (6), (18).

Aunque las formas adquiridas son globalmente más frecuentes, si se analiza según etapas de la vida, las formas hereditarias son más frecuentes en la población pediátrica (2), (19).

Según el análisis genético de 89 pacientes con ATRd analizados en una cohorte, más del 70% de los casos de ATRd son esporádicos, a pesar de tener una base genética subyacente (20).

Está demostrado que hay asociación entre el gen afectado y las manifestaciones clínicas (20). Las formas hereditarias tienen una edad mediana de presentación de 6 meses con un inicio significativamente más tardío en pacientes con mutaciones en SLC4A1 ($P < 0.001$)



(7). Según un estudio observacional retrospectivo realizado en el 2019, 91% de pacientes presentaron la enfermedad antes de los 10 años (7).

1.4.1. ATRd adquirida

Las formas adquiridas frecuentemente tienen presentación en edad adulta (2). Las causas de ATRd adquirida son diversas y suelen cursar con hiperpotasemia. Dentro de las causas, las enfermedades autoinmunes ocupan el primer lugar en frecuencia (21). Se ha asociado la ATRd a enfermedades autoinmunes sistémicas con afectación renal como el lupus eritematoso sistémico (LES) y el Síndrome de Sjögren (SS) e incluso como consecuencia de hipergammaglobulinemia (1, 4). Se desconoce actualmente los mecanismos específicos fisiopatológicos productores de ATRd en la mayoría de los casos (21).

Según (22) 10% de los casos de SS presentación afectación renal mayoritariamente en la forma de nefritis tubulointersticial que se puede manifestar como ATRd o con menor frecuencia; diabetes insípida (DI) o disfunción tubular proximal. En pacientes con SS, se ha detectado en células intercaladas la presencia de anticuerpos anti-AE1 en la membrana basolateral y ausencia de la subunidades de la bomba hidrogeno ATPasa (23),(24). Estas alteraciones podrían ser las responsables de ATRd en pacientes con SS.

La ATRd es relativamente frecuente en pacientes hospitalizados o secundaria a la toma de ciertos medicamentos tales como la anfotericina B, diuréticos y antivirales (2), (25). Los mecanismos fisiopatológicos responsables de la mayoría de estas asociaciones son desconocidos en la actualidad (2). En el caso de la anfotericina B su unión al colesterol de membrana tiene la capacidad de modificar la permeabilidad celular. Está demostrado que esta modificación ocasiona toxicidad a nivel renal. Además altera la permeabilidad del túbulo colector ocasionando pérdidas urinarias de potasio y retención de hidrogeniones con consecuente acidosis e hipopotasemia (25).

Los trasplantes renales, nefrocalcinosis (hiperparatiroidismo) y algunas uropatías obstructivas también se han identificado como causas de ATRd adquirida (2), (4).

1.4.2. ATRd hereditaria

1.4.2.1. Bases genéticas

Existen 5 genes relacionados con la ATRd cuyas mutaciones repercutan en la codificación de distintos canales en el túbulo contorneado distal y colector. Estos son ATP6VOA4, *ATP6V1B1*, SLC4A1, FOXI1 y WDR7 (2). Las mutaciones ATP6VOA4, ATP6V1B1 y SLC4A1 son las responsables del 70-80% de los casos de ATRd hereditaria (2), (26).

Tabla 1. Proporción de ATRd hereditaria atribuida a variantes patogénicas genéticas (6)

Gene 1, 2	Proportion of Hereditary dRTA Attributed to Pathogenic Variants in Gene	Proportion of Pathogenic Variants ³ Detectable by Method	
		Sequence analysis ⁴	Gene-targeted deletion/duplication analysis ⁵
<i>ATP6V0A4</i>	40% ^{6, 7}	~98% ^{6, 7}	~2% ⁸
<i>ATP6V1B1</i>	30% ^{6, 7}	100%	Unknown ⁹
<i>FOXI1</i>	2 families ¹⁰	100%	Unknown ⁹
<i>SLC4A1</i>	15% ⁶	>95% ^{11, 12}	See footnote 12.
<i>WDR72</i>	2 families ¹³	100%	Unknown ⁹
Unknown	15% ⁶	NA	

Según la Tabla 1, del estudio (6), la mutación más frecuentemente hallada en pacientes con ATRd hereditaria es ATP6V04 (40%) seguida por ATPV1B1 (30%) y (15%) SLC4A1 (6).

Las células intercaladas alfa (Figura 2) de los túbulos colectores tienen CAII que cataliza la formación de bicarbonato y hidrogeno a partir de dióxido de carbono y agua en el intracelular (21). Esta misma enzima está presente en los osteoclastos (15). Actualmente se han reconocido 15 tipos de anhidrasa carbónica pero la CAII es la que mayor actividad catalítica exhibe (15),(21).

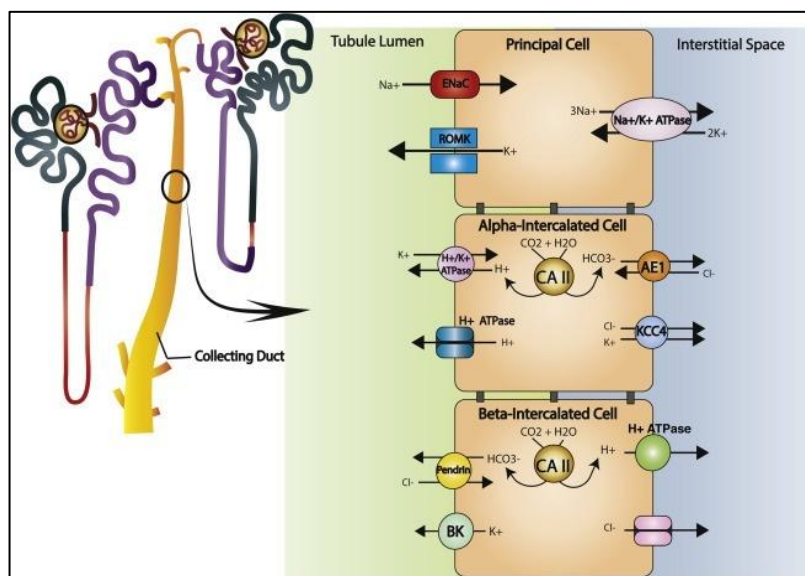


Figura 2. Transporte iónico transepitelial en células principales e intercaladas (21).

En la célula intercalada alfa hay dos transportadores apicales. Primero, la ATPasa de hidrogeniones que realiza el transporte activo de hidrogeniones hacia la luz tubular para la acidificación urinaria (2). Segundo, la ATPasa hidrogeno/potasio realiza el intercambio

entre ambos iones, lo que resulta en un aumento significativo del potasio intracelular, especialmente en estados de hipopotasemia (21). A nivel basolateral el bicarbonato producto de CAII atraviesa la membrana por la proteína AE1 hacia el intersticio (2). De este modo, la secreción de hidrogeno a nivel apical por la ATPasa esta funcionalmente acoplado al transportador basolateral AE1 de cloruro/bicarbonato (15). Los sustratos para ambos transportes provienen de la actividad catalítica de la CAII citosólica (15).

Las mutaciones ATP6VOA4 y ATP6V1B1 en el transportador ATPasa de hidrogeniones son las que con mayor frecuencia causan ATRd y ambas tienen herencia autosómica recesiva independientemente de si la mutación es homocigota o heterocigoto (26).

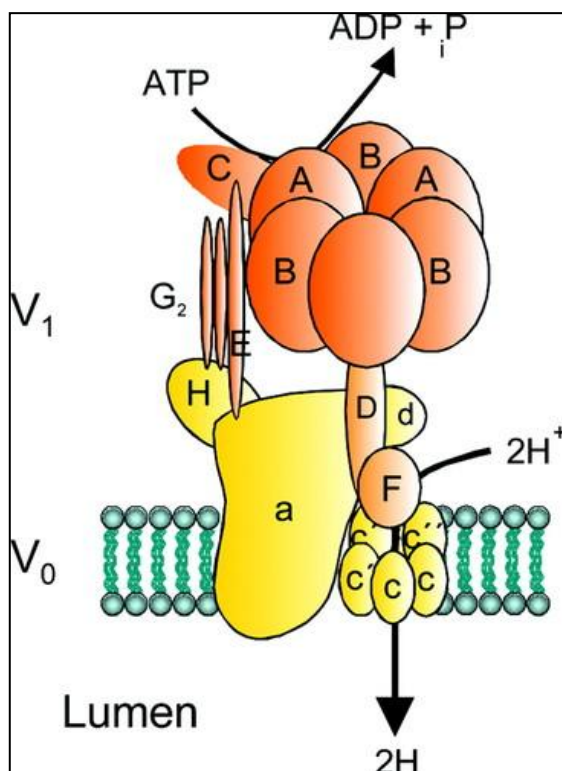


Figura 3. Esquema de la bomba ATPasa de hidrogeniones (27).

La bomba ATPasa (**Figura 3**) de hidrogeniones está compuesta por dos dominios, V1 citosólico que hidroliza el ATP y V0 transmembrana que transporta el hidrogeniones hacia la luz. Las subunidades relacionadas con las mutaciones son la subunidad a con 4 isoformas (a1-a4) y B con 2 isoformas (B1 y B2) (21). De estos, los que se han relacionado con la ATRd hereditaria son las mutaciones genéticas codificantes de la subunidad a4 (ATP6VOA4) y la codificante de la subunidad B1 (ATP6V1B1).

El gen ATP6V1B1 es el codificador de la subunidad B1 en el dominio V1 de la bomba apical ATPasa de hidrogeniones, asocia con mayor frecuencia alteraciones auditivas debido a la presencia de la subunidad B1 a nivel del oído interno (2). Esta subunidad además se encuentra en el epidídimo y el proceso ciliar (26). El gen ATP6VOA4 codifica



la subunidad a4 en el dominio V0 y también se expresa en el oído interno y epidídimo (2), (26). La expresión de las subunidades en la nefrona varía, siendo la subunidad a4 la única que se expresa a nivel de los segmentos proximales (27).

El gen SCL4A1 ubicado en el cromosoma 17 q21-22 en cambio codifica la proteína AE1 que conforma parte del transportador de cloruro-bicarbonato en la membrana basal de la célula intercalada alfa, de tal modo que su mutación implica alteración en el transporte de bicarbonato desde el intracelular hacia el intersticio (15). Esta mutación tiene un patrón de herencia autosómico dominante (AD) o autosómico recesivo (AR), siendo más severo a nivel clínico en el último (2), (26). Cuando la mutación se presenta con un patrón de herencia dominante suele presentarse de forma más tardía (6). El estudio observacional retrospectivo realizado en el 2019 determinó que el 12% de los pacientes portadores de la mutación SCL4A1 identificada como causante de la ATRd debutaron en edades adultas (7). En comparación, la mayoría de los pacientes con mutaciones en la bomba ATPasa de hidrogeniones debutaron en el primer año de vida y todos antes de los 10 años de edad (7).

Con menor frecuencia existe como causa de ATRd hereditaria las mutaciones en el factor de transcripción FOXI1 (también implicado en el correcto funcionamiento de la proteína AE1 del intercambiador cloro-bicarbonato a nivel de la membrana basal de la célula intercalada alfa) y las mutaciones en el gen WDR72 (2). Se han descrito casos de familias con ATRd portadoras de esta mutación pero se desconocen actualmente los mecanismos fisiopatológicos (28).

1.4.2.2. Relaciones genético-clínicas

La importancia de la detección de mutaciones genéticas específicas causantes de ATRd hereditaria radica en la posible asociación con manifestaciones clínicas específicas. (6). Estas manifestaciones en diferentes sistemas resultan de las alteraciones fisiopatológicas causadas por las distintas mutaciones puntuales en la codificación de subunidades proteicas específicas. La presencia de estas mutaciones en diversas células y tejidos conduce a una expresión clínica ligada al órgano o sistema. Los pacientes con ATRd hereditaria tendrán alteraciones del estado ácido-base y metabolismo fosfocálcico similares a aquellas descritas cuando la causa es adquirida (26).

Característicamente los pacientes con ATRd hereditaria debutan en infancia con fallo en el crecimiento (6). Esto es acompañado de sintomatología tal como emesis, poliuria, polidipsia, diarrea, nefrolitiasis, anorexia y deshidratación (6). La progresión de la enfermedad en el tiempo aumenta el riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) (20).

Un estudio (20) ha demostrado que los fenotipos clínicos relacionados con la enfermedad orientan a la sospecha diagnóstica de base genética pero su correlación no es absoluta ni funciona como indicador específico de diagnóstico de certeza del gen causal (20).



La presencia de mutaciones en la bomba ATPasa de hidrogeniones o la mutación del gen FOXI1 heredado de forma AR se han asociado a la hipoacusia neurosensorial (HNS) progresiva de aparición temprana (2), (6), (29), (30). Las bombas de ATPasa de hidrogeno además de ser vitales en el proceso de acidificación urinaria son esenciales en la secreción de hidrogeno hacia la endolinfa para garantizar una función adecuada del oído interno (7). La existencia de mutaciones en estas proteínas a nivel endolinfático y renal explica su correlación genético-clínica (7). Un estudio en ratones ha demostrado que cuando la mutación ocurre a nivel del gen ATP6VOA4 la hipoacusia es severa (31). Por lo contrario, los pacientes portadores de la mutación SCL4A1 presentan HNS con la misma frecuencia que la población general según el estudio observacional retrospectivo realizado en el 2019 (7).

La mutación de SLC4A1 heredada con patrón AR se ha correlacionado con alteraciones morfológicas eritrocitarias que ocasionan hemolisis desencadenada por su exposición a el medio ácido (anemia hemolítica crónica) aunque este hallazgo es infrecuente (6), (21), (32) (33). Además, esta misma mutación se ha asociado a esferocitosis hereditaria, xerocitosis hereditaria y ovalocitosis del sudeste asiático entre otros (26). Esta correlación clínico-genética se debe a que las mutaciones en el gen SLC4A1 codificador de la proteína intercambiadora de cloro-bicarbonato se halla en los eritrocitos (eAE1) y en el riñón (kAE1) (26).

Las mutaciones descritas en la bomba ATPasa de hidrogeniones en portadores heterocigotas están asociada a nefrolitiasis y nefrocalcinosis en edad adulta con mayor frecuencia (29). Además, las mismas están asociadas a hipopotasemia más severa pudiendo ocasionar depresión respiratoria (6).

Las mutaciones del gen WDR72 en homocigotas están relacionadas a amelogenesis imperfecta (2).

1.5. ATRd incompleta

Se han identificado casos de ATRd en pacientes con el gen ATP6V1B1 mutado que no cumplen con la definición clásica de la enfermedad. Estos pacientes, portadores heterocigotos, son generalmente adultos. Tienen alteraciones en variantes alélicas a nivel de la codificación proteica involucrada en el funcionamiento de la bomba ATPasa de hidrogeniones en las células intercaladas alfa, dando lugar a alteraciones en la acidificación urinaria (PH urinario >5.3) sin provocar acidosis metabólica en el proceso (2), (6), (34). La ATRd incompleta se presenta además con niveles de bicarbonato normales, y son propensos a la formación de cálculos renales (34).

Las mutaciones heterocigotas de herencia AD de la proteína AE1 codificada por el gen SLC4A1 también puede manifestarse como ATRd incompleta mientras que el patrón AR



siempre ocasiona ATRd de forma completa, con sintomatología más precoz y severa (21) (26).

1.6. Manifestaciones clínicas

La ATRd puede manifestarse con una serie de síntomas clínicos independientemente del origen etiológico de la enfermedad. Característicamente cursaran con acidosis metabólica hiperclorémica persistente, aunque también puede presentarse con un PH adecuado pero evolucionar a acidosis ante desencadenantes diversos (3). En la ATRd hereditaria es frecuente la asociación a hipopotasemia aunque no siempre se presenta (21).

Los pacientes con ATRd pueden debutar con emesis, poliuria y descompensaciones agudas. El fallo de medro, retraso del crecimiento y raquitismo en pacientes pediátricos depende fundamentalmente de la pérdida urinaria de calcio (hipercalciuria) y resorción ósea compensadora asociada a la enfermedad. En comparación, en adultos, esta alteración en el metabolismo fosfocálcico puede ocasionar osteomalacia u osteopenia (2).

La secreción de hormona de crecimiento (GH) depende fundamentalmente del PH sérico. La GH tiene un ritmo circadiano con picos nocturnos durante los cuales su secreción es máxima, indispensable para el crecimiento. La acidosis metabólica que conlleva la ATRd altera el eje hipotalámico-hipofisario-somatotrópico resultando en retraso del crecimiento (3).

Independiente de la etiología, es frecuente la asociación con nefrolitiasis y nefrocalcinosis de instauración precoz que aumenta conforme la enfermedad se mantiene en el tiempo en ausencia de tratamiento (2). El PH urinario elevado, la hipercalciuria y hipocitruuria favorecen el depósito cálcico (cristales de oxalato y fosfato cálcico) a nivel renal favorece su aparición (2), (26). La nefrocalcinosis se observa en 90-95% de los pacientes con ATRd hereditaria, y aun mas en pacientes con mutaciones SLC4A1 probablemente debido al retraso en el diagnóstico por su presentación típicamente más discreto (2).

Los casos que cursan con hipopotasemia pueden desarrollar arritmias cardíacas y complicaciones musculares, con posible potencial grave. Entre el 30-50% de los pacientes con ATRd hereditaria presentan hipopotasemia que es secundaria al hiperaldosteronismo relativo. Esto puede desencadenar debilidad muscular, estreñimiento y orina diluida con poliuria. La hipopotasemia más severa se ha asociado a aquellos pacientes con ATP6V0A4 y ATP6V1B1 con patrón AR. La presencia de hipopotasemia en pacientes con ATRd hereditaria se ha asociado a la formación de quistes medulares (2).



1.7. Evolución a largo plazo de la función renal

El grado de afectación renal depende fundamentalmente del tiempo de evolución de la enfermedad. Esto es debido a que el número de episodios de fallo renal agudo, nefrolitiasis, pielonefritis, hipopotasemia persistente y quistes medulares suelen aumentar en el transcurso de la enfermedad. Un 30-80% de los pacientes con ATRd hereditaria presentaran ERC de grado 2 o mayor independientemente de la mutación génica implicada (6).

1.8. Diagnóstico

La orientación diagnóstica inicial se debe realizar mediante la recolección de parámetros analíticos, clínicos y radiológicos que deben evaluarse en conjunto. La diferenciación inicial entre los casos hereditarios y adquiridos radica en excluir las causas de ATRd adquirida e indagar en la historia familiar.

No hay hallazgos patognomónicos de la enfermedad ni parámetros aislados que sirvan de confirmación diagnóstica. Para orientar la sospecha inicial son de utilidad la analítica, clínica y las pruebas de imagen. En los casos de ATRd hereditaria los antecedentes familiares pueden aumentar la sospecha, la cual se puede confirmar con pruebas genéticas. (21).

El hallazgo de un PH urinario >5.3 en conjunto con una brecha aniónica positiva en orina en el contexto de acidosis metabólica hiperclorémica (sin evidencia de pérdidas digestivas) son parámetros de laboratorio que orientan la sospecha diagnóstica inicial a ATRd. Otros parámetros analíticos de posible utilidad son la presencia de hipopotasemia, hipobicarbonatemia con fracción de excreción de bicarbonato conservada, hipercalcituria e hipocitraturia. La pérdida renal de potasio es otro hallazgo sugestivo de ATRd. No es de utilidad para confirmar el diagnóstico ya que no se evidencia en aquellos pacientes con ATRd sin hipopotasemia (21).

La recolección de orina en 24 horas resulta útil para la evaluación de los valores de calciuria, citrato, magnesio, sodio, potasio y cloro en orina (21). Las muestras aisladas de orina son suficientes para calcular el anión gap urinario, el cual siempre será positivo en el contexto de acidosis metabólica en pacientes con ATRd (21).

La ATRd ocasiona amonio bajo en orina, la constatación de este parámetro se estima de forma indirecta mediante el cálculo de anión gap urinario (UAG) ($\text{UAG} = \text{cationes urinarios (Na+K)} - \text{aniones urinarios (Cl-)}$) o mediante el osmolal gap urinario. Un osmolal gap bajo o un aumento del UAG representan amonio bajo en orina. La presencia de otros aniones en orina altera el resultado de UAG pero no el del osmolal gap urinario (4). El UAG carece de utilidad para estimar el amonio urinario en los casos de PH urinario >7 o



cuando el bicarbonato en plasma no está descendido en el contexto de ERC; en este caso, el UAG será positivo y no debe ser utilizado como marcador de amonio urinario (4), (21).

La incapacidad de acidificación urinaria es evidente cuando el PH urinario es superior a 5.3 en pacientes con acidosis espontánea, evaluable por medición directa de PH urinario. De no ser evidente, se puede continuar el diagnóstico con pruebas de provocación; prueba de cloruro de amonio (NH₄CL) (100mg/kg) o prueba de furosemida (0.5mg/kg) más un mineralocorticoide (por ejemplo; fludrocortisona 0.02mg/kg) (6). Otra posible prueba para determinar este parámetro es el cálculo del ratio de la presión parcial de dióxido de carbono (pCO₂) en plasma-orina tras sobrecarga con bicarbonato de sodio (NaHCO₃)(8).

Tabla 2. Resultados de pruebas de provocación para el diagnóstico de ATRd (8).

Challenge	Measure	Positive × dRTA	Ref.
NaHCO ₃	(U-B) pCO ₂	<20 mm Hg	15
NH ₄ Cl	urinary pH	>5.3	16
Furosemide/fludrocortisone	urinary pH	>5.3	17

dRTA, distal renal tubular acidosis; U-B, urine to blood.

La Tabla 2 muestra los valores indicativos de ATRd en estas pruebas. Las pruebas de furosemida/fludrocortisona y de cloruro de amonio tienen la misma precisión diagnóstica ya que se fundamentan en la misma alteración fisiopatológica (8).

A nivel radiológico se pueden evidenciar diferentes hallazgos sugestivos de ATRd. La nefrocalcinosis es una manifestación extrarrenal sugestiva de ATRd. La ecografía renal está indicada en cualquier caso para su diagnóstico. La misma también podrá detectar la presencia de quistes medulares y nefrolitiasis que pueden fortalecer la sospecha diagnóstica (21).

Las manifestaciones óseas se deben investigar mediante radiología convencional, en conjunto con densitometría ósea para evaluar la extensión de la posible desmineralización ósea. En pacientes con ATRd hereditaria es útil la tomografía axial computarizada (TAC) del oído interno para evaluar la presencia de sordera neurosensorial (6).

Actualmente no existen estudios suficientes de biopsias en pacientes con ATRd que permitan su utilidad como técnica diagnóstica, careciendo de correlación anatomopatológica suficiente con la enfermedad (21).



En los casos de ATRd hereditaria, no existe correlación entre el fenotipo y genotipo suficiente en la actualidad que permita establecer un diagnóstico de certeza (20). Las pruebas genéticas confirman el diagnóstico en caso de ATRd hereditaria. Existe la posibilidad de orientar dichas pruebas a genes específicos en base al fenotipo en casos seleccionados según criterio médico profesional.

La identificación de variantes bialélicas en ATP6V0A4, ATP6V1B1, FOXI1, SLC4A1 o WDR72 se puede realizar mediante técnicas de genética molecular. Estas pruebas pueden estar enfocadas a la detección de uno o varios genes. Debido a la variedad de genes relacionados a la enfermedad y la dificultad clínica de establecer una predicción fenotipo-genética, resulta conveniente una secuenciación NGS (secuenciación de nueva generación) del genoma completo o el uso de panel multigenico (6), (35), (36). La recomendación para el uso diagnóstico con (NGS) se puede recomendar en todos los casos (esporádicos y familiares) (20), (36).

La secuenciación de genes específicos para confirmación diagnóstica queda reservada casi exclusivamente para pacientes con dicho gen aislado previamente en familiares y/o fenotipos altamente sugestivos. Cuando ambos padres son portadores de mutaciones asociadas a las formas de herencia AR existe 25% de probabilidad de progenie afectada, aumentando a 50% cuando el patrón es AD. En familias con casos confirmados de ATRd hereditaria se puede emplear el diagnóstico prenatal (35).

1.9. Tratamiento

1.9.1. Tratamiento convencional

El tratamiento convencional de la ATRd se basa en la administración de (9):

- Bicarbonato de sodio o citrato de sodio
- Bicarbonato de potasio o citrato de potasio

El objetivo principal del tratamiento de la ATRd es la corrección de la acidosis metabólica con el fin de evitar las consecuencias desprendidas de la misma. La corrección de las alteraciones bioquímicas ocasionadas por la incorrecta acidificación urinaria puede mejorar el crecimiento en pacientes pediátricos, además de prevenir la osteomalacia, raquitismo, nefrocalcinosis y nefrolitiasis (2), (21). La normalización de los niveles de potasio y bicarbonato plasmáticos reduce la probabilidad de sintomatología aguda (6). El tratamiento se basa en la terapia alcalina, mediante administración de bicarbonato de sodio, o citrato de sodio que normalizaran los niveles séricos de bicarbonato (26), (35). Generalmente poseen vida media corta y requieren múltiples tomas diarias (6).

El tratamiento también debe adecuar un control de la potasemia. Si se evidencia hipopotasemia la corrección se realizara con citrato de potasio, o suplementos de potasio



en casos refractarios con hipopotasemia severa (26). No se recomienda el uso de amilorida para el tratamiento de la hipopotasemia ya que al reducir la excreción sódica dependiente de ácidos puede empeorar la acidosis (6), (21). En los casos de hiperpotasemia se maneja con dieta o tratamiento convencional de la misma (35).

La administración de bicarbonato de sodio puede empeorar la hiper calciuria, motivo por el cual no está recomendada como tratamiento único (6), (35). Por este motivo, el bicarbonato de potasio ofrece beneficios adicionales en el tratamiento frente a estos en pacientes con tendencia a la nefrolitiasis (26). Para prevenir la nefrolitiasis se recomienda el uso de terapia mixta con bicarbonato de potasio y bicarbonato de sodio (21). La administración de sodio resulta útil en pacientes con poliuria y depleción del volumen extravascular pero puede ocasionar una sobrecarga de la volemia (2).

Las sales de citrato pueden corregir la hipocitraturia, motivo por el cual está recomendado el uso de citrato de potasio que además es útil para la corrección de la acidemia (21), (26). Típicamente se emplea una dosis de 1-4mEq/kg/día de citrato de potasio para normalizar el citrato urinario y la excreción de calcio y potasio hasta lograr normalización del bicarbonato sérico (21). La administración de citratos y terapia alcalina no tienen capacidad de revertir la nefrocalcinosis establecida aunque si poseen efectos preventivos (2), (6). El principal inconveniente asociado a la administración de citratos es la intolerancia gastrointestinal al mismo, motivo por el cual no siempre se utiliza en el esquema terapéutico (2). Los citratos también funcionan como quelantes de calcio (3).

Ante hiper calciuria severa se ha utilizado el tratamiento con tiazidas para disminuir la excreción renal de calcio sin embargo su uso no está recomendado debido al riesgo de hipopotasemia, empeoramiento de la poliuria y carencia de evidencia de mejoría de la función renal a largo plazo (2), (29).

Las dosis varían en función de la edad, los pacientes pediátricos requieren en general dosis más elevadas de terapia alcalina debido a que el crecimiento óseo incrementa la producción ácida endógena desprendida de la síntesis de hidroxiapatita ligada a la formación ósea. La población pediátrica tiene una producción ácida de 2mmol/kg/día frente a 1mmol/kg/d en adultos (21). Durante la etapa de primera infancia se emplean dosis mayores de álcali (4-8meq/kg/día) para el control de la acidemia (26), (35). La dosis desciende conforme aumenta la edad debido a los cambios en el metabolismo óseo. Los adultos y niños mayores de 6 años requieren 1-2meq/kg/día generalmente. Los casos de ATRd hereditaria con mutaciones en ATP6V1B1 o ATP6V0A4 frecuentemente requieren dosis más elevadas de terapia alcalina en contraste con aquellos con mutaciones en SLC4A1 en la población pediátrica (26). La dosis de terapia alcalina debe ser individualizada, el objetivo sérico de bicarbonato se debe situar superior a 20mEq/L durante la primera infancia y superior a 22 mEq/L en mayores de 6 años (26). La terapia alcalina se debe adecuar a los valores que logren neutralizar la producción ácida diaria objetivable por los valores de acidemia y bicarbonatemia (21).



Las modificaciones en la dieta pueden ser beneficiosas en el tratamiento. En pacientes con nefrolitiasis y hipocitraturia, se recomienda una dieta rica en fluidos, fruta cítrica y baja en sodio, proteínas animales y fructosa con ingesta de calcio normal para incrementar la excreción urinaria de citrato (26).

Los parámetros utilizados para evaluar la adherencia y eficacia del tratamiento son la normalización de los niveles de bicarbonato sérico, los niveles de proteínas de bajo peso en orina y en pacientes pediátricos la velocidad de crecimiento (26). La excreción urinaria de calcio es favorecida por los estados de acidosis y disminuye tras la administración de álcali, posibilitando su uso como marcador de adherencia terapéutica (37).

No existe evidencia de que la corrección de las alteraciones bioquímicas en pacientes con ATRd hereditaria tenga efectos sobre la aparición y progresión de la HNS. El manejo de de las anomalías auditivas debe ser convencional con dispositivos auditivos (2), (29).

1.9.2. Sibnaya®

ADV7103 es un producto de liberación prolongada de dosis fija de gránulos alcalinizantes de Citrato de potasio monohidratado (también conocido como citrato de potasio) y carbonato de hidrogeno de potasio (también conocido como carbonato ácido de potasio o bicarbonato potásico). Es conocido como Sibnaya®, registrado a partir del 2021 para el tratamiento de ATRd en Europa (**Figura 4**) (38).





	Product	Indication	Preclinical / Phase 1	Phase 2/3	Registration
	Sibnaya® ADV7103	dRTA	SIBNAYAL		EMA Approved 2021
	ADV7103	dRTA	ARENA 2 PROGRAM		-
	ADV7103	Cystinuria	CORAL 1 PROGRAM		-
	ADV7103	Cystinuria	CORAL 2 PROGRAM		-
	Other	Undisclosed			-

Figura 4. Registro de ADV7103 (Sibnaya®) con indicaciones de uso aprobadas en diferentes regiones (38)



Recibió autorización de la European Medicines Agency (EMA) para su comercialización en la EU el 30 de abril del 2021 (39). Está indicado para el tratamiento de ATRd en pacientes mayores de 1 año (39). Inicialmente el 20 julio 2017 fue designado un medicamento huérfano para el tratamiento de ATRd. Esto posteriormente se modificó por el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) el 25 de marzo del 2021 cuando se eliminó de la lista registros de productos medicinales para enfermedades huérfanas (3). El Sibnaya[®] es comercializado por la farmacéutica Advicenne.

1.9.2.1. Reseña histórica

El uso individual de los componentes activos del Sibnaya[®] estaba previamente reconocido para el tratamiento de ATRd, pero no existía una formulación combinada de liberación prolongada de dosis fija. La dosis administrada en el tratamiento con Sibnaya[®] es similar a aquella utilizada en las fórmulas de liberación inmediata de compuesto único. El Sibnaya[®] se administra en 2 tomas diarias mientras que las de liberación inmediata requieren generalmente 3-6 dosis por día en intervalos de 4-8hs debido a la naturaleza de su liberación. Uno de los principales beneficios que propone Advicenne con el uso de Sibnaya[®] es mejorar la adherencia terapéutica, la calidad de vida y el control de la acidemia y potasemia. Esto se debe a que ofrece una opción terapéutica con una dosificación más práctica y sencilla (3).

Actualmente no hay análisis farmacocinético (PK) del Sibnaya[®] debido a la dificultad de medición de la exposición a los componentes activos debido a que también son compuestos endógenos. Existen estudios PK para las sustancias activas por separado justificando la ausencia de estudios para el compuesto combinado (3).

1.9.2.2. Mecanismo de acción

El efecto principal de esta medicación es su función como agente alcalinizante para neutralizar la acidosis metabólica. Además puede corregir la hipopotasemia debido a que contiene potasio y el citrato funcionaría como quelante de calcio (3).

Ambos principios activos son polvos o cristales blancos/incolores solubles en agua que no presentan estereoisomería ni polimorfismo. Se absorben rápidamente a nivel del intestino delgado y su distribución no está ligada a la unión de proteínas. Se eliminan por vía urinaria principalmente (3).

La relación proporcional entre dosis de Sibnaya[®] y PH urinario es desconocida aunque está demostrado que al aumentar la dosis aumenta el PH urinario. Esto es un indicador indirecto de PH sanguíneo en pacientes con ATRd (3). Por este motivo existe el ajuste de dosis individualizado.



1.9.2.3. Posología

Tabla 3. Posología Sibnaya[®] (3)

Sibnaya [®] (mEq/sobre)	Citrato de potasio (mg)	Carbonato ácido de potasio (mg)	Equivalente de alcali (mEq)	Equivalente de potasio (mEq)
8	282	527	7.9	7.9
24	847	1582	23.6	23.6

Elaboración propia a partir de (3)

Las dosis se expresan en mEq para facilitar el cálculo de dosis inicial y su posterior ajuste en acorde con la práctica clínica internacional; 1 unidad de mEq equivale 1mmol/Valencia. (3).

Se administra en 2 tomas diarias por vía oral, cada 12 horas. La dosis inicial se elige en función de la edad y peso del paciente, ajustándose posteriormente hasta alcanzar adecuado control de la potasemia y acidemia. Habitualmente la dosis recomendada tras ajuste es de 4 a 6 sobres de 24mEq/día (dosis total diaria 96 – 114 mEq Sibnaya[®]) (40).

La dosis máxima independiente de la edad es 10mEq/kg/día o 336mEq. Se utiliza la que sea de valor inferior tras cálculo según peso (3).

1.9.2.4. Indicaciones

Según la EMA está indicado para el tratamiento de ATRd en adultos, adolescentes y niños mayores de 1 año (41).

1.9.2.5. Contraindicaciones

- Enfermedad renal grave
- Insuficiencia renal (IR)
- Hiperpotasemia
- Alergia a alguno de los componentes del Sibnaya[®] (ver Tabla 4).



Tabla 4. Lista de los componentes incluidos en Sibnaya[®] (40).

Principios activos:
Citrato de potasio
carbonato ácido de potasio
Gránulos:
Hipromelosa (E464)
Celulosa microcristalina (E460(i))
Dibehenato de glicerol
Magnesio estearato (E470b)
Silice coloidal anhidra
Óxido de magnesio pesado (E530)
Recubrimiento:
Etilcelulosa (E462)
Clorofilina (E140 ii)
Agente tecnológico:
Talco

Elaboración propia a partir de (40)

1.9.2.6. Efectos adversos

Se transcriben aquí debajo los efectos adversos Muy Frecuentes y Frecuentes, según (40):

- Muy frecuentes (más de 1/10 pacientes):
 - Dolor abdominal

- Frecuentes (hasta 1/10 pacientes):
 - dolor abdominal superior (dolor en la parte superior del vientre)
 - dolor y trastornos gastrointestinales (dolor y trastornos intestinales y estomacales)
 - dispepsia (mala digestión)
 - vómitos
 - diarrea
 - náuseas al comenzar el tratamiento

1.9.2.7. Seguridad clínica

Debido a que la ATRd es una enfermedad huérfana hay escasas de evidencia y información acerca de la seguridad del tratamiento con Sibnaya[®]. Su utilización igual está permitida debido a la existencia de estudios de seguridad pertinentes a cada compuesto activo por separado. La seguridad clínica del Sibnaya[®] está basado en las fuentes del “Summary of product characteristics (SmPC)” de la EMA para cada compuesto por



separado (3). Según la EMA, la seguridad clínica de Sibnaya[®] no presenta diferencias frente a los tratamientos convencionales (3).

1.9.3. Evolución y pronóstico

La ATRd es una enfermedad crónica, el tratamiento correcto puede atenuar las complicaciones asociadas y supone una expectativa de vida normal (35). El daño renal ocasionado por la enfermedad es multifactorial consecuencia de la nefrocalcinosis, quistes medulares, lesión renal aguda por deshidratación, entre otros (7), (26). La mala adherencia al tratamiento, nefrolitiasis recurrente y nefrocalcinosis severa se asocia a mayor incidencia de la ERC progresiva (35). El control metabólico adecuado, definido como normocalciuria y niveles de bicarbonato plasmáticos normales, se logra en 51% de los casos. Este porcentaje tiende a aumentar en países con mayor producto interno bruto (PIB). Este aumento se refleja en mayor estatura y valor de filtración glomerular estimada (eGFR) (7). Se ha observado mejor función renal en pacientes con adecuado control metabólico frente a aquellos mal controlados (7).

El tratamiento correcto con terapia alcalina mejora el crecimiento en la población pediátrica, sin embargo suelen llegar a adultez con estatura debajo de la media (6). Según una cohorte de casos, 90% de los pacientes con ATRd llegaron a edad adulta con altura dentro del rango normal (7). Además, el mismo estudio demostró diferencia significativa ($P < 0.001$) en altura en pacientes tratados con terapia alcalina con correcto control metabólico en comparación con aquellos pacientes con tratamiento inadecuado (7).

El cohorte de casos (7) evidenció que más del 80% de los pacientes adultos tenían ERC grado 2-4 con una media de descenso del eGFR de 75 ml/min/1.73m², demostrando que la ATRd tiene efectos a largo plazo en la función renal (7). El análisis de la evolución del descenso del eGFR en pacientes adultos con ATRd demostró diferencias significativas con el de la población general; un dato sugestivo de daño renal silente en población pediátrica con ATRd (7). El estudio (7) determinó que la incidencia de ERC en pacientes con ATRd era tres veces mayor a la de la población general.



2. Justificación

La ATRd es una enfermedad infrecuente para la cual existen limitadas alternativas terapéuticas y escasos estudios verificando los resultados de los mismos. La prevalencia baja de casos se ve reflejada principalmente en los tamaños muestrales utilizados en los estudios publicados, resultando de interés una recopilación de los mismo.

Previamente a la aparición del Sibnaya[®], las opciones medicamentosas disponibles implicaban necesariamente la administración de múltiples dosis diarias, de uno o más compuestos. Esto impacta negativamente en la calidad de vida y posibilidad de adherencia terapéutica debido a que exige al paciente constante vigilancia de su administración farmacológica. Esto cobra aun mayor importancia si consideramos que su prevalencia en infancia también es significativa.

La nueva opción terapéutica Sibnaya[®] presenta una solución a este problema, y además parece presentar superioridad o al menos similitud en el control del estado ácido base y niveles electrolíticos.

De aquí surge el foco de interés de mi trabajo, en realizar una revisión bibliográfica para recopilar la información disponible de esta enfermedad con el fin de llegar a conclusiones objetivas acerca de esta nueva opción terapéutica.

En el momento de la elaboración de esta revisión sistemática no existe un documento similar.



3. Hipótesis

La nueva opción terapéutica Sibnaya[®] aporta mejores resultados para el manejo de la ATRd que las opciones terapéuticas convencionales.

4. Objetivos

Objetivo general:

- Analizar la evidencia en la literatura científica acerca de la eficacia del Sibnaya[®] para el tratamiento de la ATRd frente a las alternativas terapéuticas convencionales.

Objetivos específicos:

- Revisar la literatura científica existente para comprender las características clínicas, genéticas y fisiopatológicas de la ATRd con el fin de contextualizar el estudio.
- Identificar y revisar las opciones terapéuticas disponibles actualmente para el tratamiento de la ATRd.
- Estudiar los beneficios y perfil de seguridad del Sibnaya[®] en comparación con las alternativas terapéuticas convencionales.



5. Material y método

5.1. Planeamiento metodológico

Este trabajo es una investigación descriptiva transversal, realizada mediante una revisión bibliográfica sistemática exhaustiva acerca del Sibnaya[®] y los tratamientos convencionales disponibles para el manejo de la ATRd.

La búsqueda de literatura científica para esta revisión se ha obtenido de diferentes bases de datos bibliográficos accesibles mediante acceso directo por internet; PubMed, Clinical Trials, Web of Science y Cochrane. Se ha realizado siguiendo la estrategia de búsqueda descrita en el apartado Estrategia de inmediatamente aquí debajo.

5.2. Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda se ha realizado con perfil sensible mediante la combinación de vocabulario controlado indexado en el tesoro Medical Subject Headings (MeSH) con texto libre en los campos "título" y "resumen". Para esta búsqueda también se utilizó el vocabulario estandarizado de la base de datos de Descriptores en Ciencias de la Salud (DECS) para encontrar los términos en inglés de los conceptos principales de la búsqueda. Los términos utilizados fueron "renal tubular acidosis" (Acidosis tubular renal distal), "Therapeutics" (Terapéutica), "Bicarbonates" (Bicarbonatos), "Citrate"(citratos) y "Potassium Compounds" (compuestos de potasio), combinados mediante los operadores booleanos (AND) Y (OR). El término "ADV7103" también fue incluido en la búsqueda en todas las bases de datos excepto PubMed debido a que la misma no se encuentra indexada en el tesoro MeSH aun. Se utilizó truncamiento para incluir todas las variantes de cada término. De cada término se utilizaron los términos de entrada que aplicaban a la búsqueda en función del criterio de la autora.

En base a la estrategia descrita, esta búsqueda se realizó en dos partes paralelas. Por un lado, se combinaron los términos acidosis tubular renal distal con terapéutica y ADV7103 para identificar aquellos artículos pertinentes al Sibnaya[®] en relación con esta patología. Concomitantemente, se realizó la combinación de los términos acidosis tubular renal distal con terapéutica o los diferentes compuestos terapéuticos para identificar aquellos artículos que tratasen de cualquier otro tratamiento disponible para esta enfermedad. La formulación de las combinaciones de los términos de búsqueda no excluía la posibilidad de superposición entre ambos grupos, de modo que buscaba únicamente ampliar la búsqueda para identificar la totalidad de los artículos posiblemente relevantes.

La escasa disponibilidad de literatura científica acerca del Sibnaya[®] ha implicado también la búsqueda de publicaciones científicas de manera manual en las referencias de los artículos incluidos en la búsqueda. El objetivo era identificar aquellos artículos de reciente publicación.



Debido a la naturaleza infrecuente de ATRd y la reciente inclusión de Sibnaya[®] como opción terapéutica, la selección de artículos se ha revisado constantemente entre los meses de octubre 2023 y marzo 2024 para identificar aquellos estudios nuevos publicados luego de la búsqueda inicial.

5.3. Criterios de inclusión y exclusión

5.3.1. Criterios de inclusión

- Artículos que se traten de los tratamientos de ATRd
- Artículos en inglés o español
- Artículos publicados en los últimos 10 años
- Ensayos clínicos o ensayos controlados aleatorizados
- Artículos de acceso gratuito a texto completo

5.3.2. Criterios de exclusión

- Artículos que no contuvieran información pertinente a los objetivos de esta revisión
- Artículos duplicados
- Artículos derivados de ensayos originales

5.4. Selección de documentos

La investigadora principal (autora de este trabajo) realizó una búsqueda extensiva y minuciosa de artículos relevantes en base a los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente. Se evaluaron los títulos, resúmenes, palabras claves y resultados. Se registró el motivo de exclusión de cada artículo contemplado tras el cribado inicial.

5.5. Limitaciones del estudio

La escasez de publicaciones sobre la ATRd y la novedad del tratamiento con Sibnaya[®] han sido limitaciones significativas para este estudio, dada la falta de literatura existente sobre estos aspectos. No obstante, la búsqueda fue actualizada periódicamente durante el desarrollo de este trabajo para identificar artículos publicados luego de la fecha de la selección inicial. La última actualización fue realizada el 23 de marzo del 2024.

La búsqueda y selección de documentos ha sido realizada exclusivamente por la investigadora principal ocasionando la posibilidad de que estudios relevantes a esta revisión hayan sido omitidos. Para intentar minimizar este hecho, los artículos recuperados



para esta revisión fueron evaluados exhaustivamente, con análisis manual de las referencias incluidas en dichos artículos, paralelamente en múltiples bases de datos, con el objetivo de identificar aquellos artículos que inicialmente no aparecían en la recolección.

La estrategia de búsqueda desarrollada para esta revisión puede haber ocasionado la omisión de artículos pertinentes para el mismo. Para aumentar la sensibilidad de la búsqueda bibliográfica, se desarrollaron estrategias de búsqueda que contuviesen sinónimos de la terminología mediante selección de aquellos hallados en el tesoro MeSH y truncamiento.

6. Resultados

6.1. Proceso de admisión de artículos

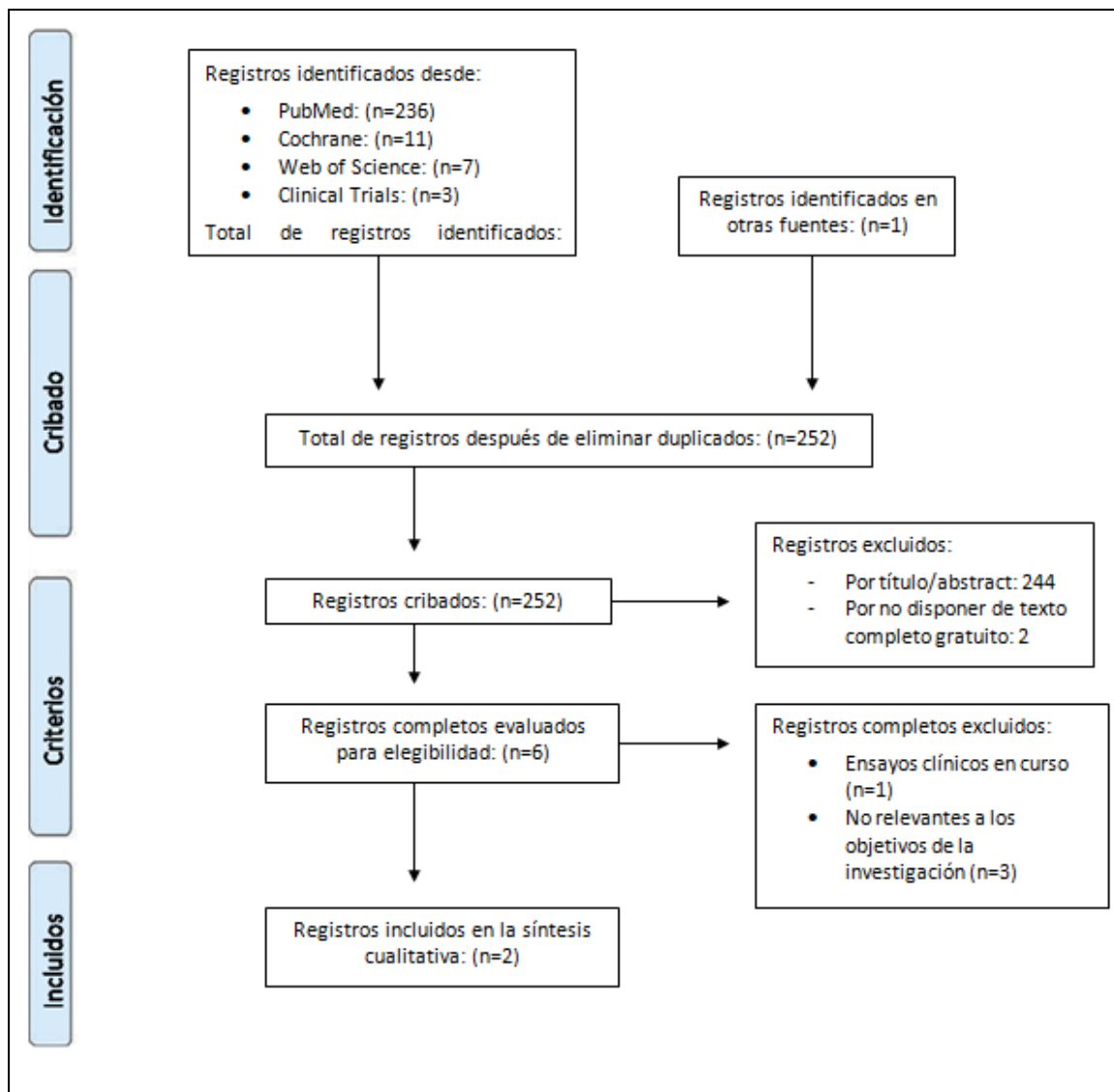


Figura 5. Proceso de selección de artículos incluidos en esta revisión. Fuente: The PRISMA Group 2009 (42).

El diagrama de flujo de elaboración propia (Figura 5) muestra el proceso de admisión de artículos (42).



6.2. Tabla de resultados

Tabla 5. Artículos incluidos en la síntesis (43), (44)

Título	Efficacy and safety of an innovative prolonged-release combination drug in patients with distal renal tubular acidosis: an open-label comparative trial versus standard of care treatments	Safety, efficacy, and acceptability of ADV7103 during 24 months of treatment: an open-label study in pediatric and adult patients with distal renal tubular acidosis
Código del protocolo del patrocinado	B21CS	B22CS
Numero en registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea y referencia	EudraCT 2013-002988-25 (43)	EudraCT 2013-003828-36 (44)
Fuente	Pubmed	Pubmed
Autor	Bertholet-Thomas et.al.	Bertholet-Thomas et.al.
Año	2020	2021
Tipo de estudio	Clinical Trial (ensayo multicentrico, abierto, de no inferioridad)	Clinical Trial (ensayo de seguimiento multicentrico de un solo brazo, abierto)
Numero de muestra	37	30
Población	Pacientes de 6 meses a 55 años de edad en Francia, Serbia y Eslovaquia, con diagnóstico de ATRd primaria o adquirida.	Pacientes de 6 meses a 55 años de edad en Francia, Serbia y Eslovaquia, con diagnóstico de ATRd primaria o adquirida.
Tiempo de intervención	"Fase 1: 5 días con tratamiento convencional Fase 2: titulación de dosis ADV7103 3-30 días Fase 3: 5 días con tratamiento ADV7103"	24 meses
Objetivo	Evaluar la seguridad, eficacia, aceptabilidad y tolerabilidad de ADV7103 a corto plazo en comparación con tratamientos estándares actuales en pacientes adultos y pediátricos con ATRd.	Determinar la seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo de ADV7103 en pacientes con ATRd.
Intervención	Se cambio la medicación de todos los pacientes con ATRd de tratamiento convencional a ADV7103. Se registraron parámetros plasmáticos, urinarios y EAs durante ambos tratamientos. El principal valor considerado como determinante de eficacia fue el bicarbonato sérico durante el periodo de estabilidad terapéutica. Se comparo la proporción de pacientes respondedores a los tratamientos. Se evaluó la aceptabilidad mediante la escala visual analógica. La tolerabilidad y seguridad de ADV7103 se evaluaron mediante registro de cualquier EA o anomalía en parámetros analíticos o físicos establecidos.	Sobre los pacientes que completaron el ensayo clínico fase 3 EudraCT-25, se continuo el tratamiento con ADV7103 durante 24 meses. Se registraron eventos adversos (EA) tabulados por sistema corporal y según el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, versión 18.0). Se monitorizaron parámetros plasmáticos, urinarios, de crecimiento/remodelado óseo y adherencia al tratamiento en cada visita. Se evaluó la calidad de vida en comparación con el tratamiento estándar según la percepción de los pacientes a los 6 y 24 meses .

Ensayos clínicos acerca de los resultados de tratamiento en ATRd. Elaboración propia a partir de (43), (44)

Para facilitar la lectura de este trabajo, se referirá al ensayo titulado "Efficacy and safety of an innovative prolonged-release combination drug in patients with distal renal tubular acidosis: an open-label comparative trial versus standard of care treatments" como EudraCT-25 como abreviación del numero de registro (43) El ensayo titulado " Safety, efficacy, and acceptability of ADV7103 during 24 months of treatment: an open-label study in pediatric and adult patients with distal renal tubular acidosis" será abreviado como EudraCT-36 (44).



6.2.1. Dosis y administración

Tabla 6. Comparación de dosis media de álcali entre tratamiento convencional y Sibnaya[®] en los ensayos EudraCT-25 y EudraCT-36 (43), (44)

Grupo de Edad	Tipo de tratamiento	Ensayo EudraCT -25		Ensayo EudraCT -36	
		Dosis media de álcali (mEq/kg/día)	Desviación estándar (DE)	Dosis media de álcali (mEq/kg/día)	Desviación estándar (DE)
Adultos	Tratamiento convencional	1.99	1.54		
Adolescentes	Tratamiento convencional	2.20	1.41		
Niños	Tratamiento convencional	2.7	1.23		
Bebés/Niños Pequeños	Tratamiento convencional	5.27	2.54		
Adultos	Sibnaya [®]	1.74	1.05	2.30	1.30
Adolescentes	Sibnaya [®]	2.79	1.74	2.60	1.70
Niños	Sibnaya [®]	3.80	1.15	3.40	1.30
Bebés/Niños Pequeños	Sibnaya [®]	6.11	2.26	4.80	2.00

Elaboración propia a partir de (43), (44)

Según los resultados de EudraCT-25 expuestos en la Tabla 6, la dosis media de álcali es levemente inferior bajo tratamiento con Sibnaya[®] frente al tratamiento convencional. Ambos ensayos EudraCT-25 y EudraCT-36 registraron que los pacientes pediátricos requerían mayor dosis de álcali que la población adulta (Tabla 6).

El estudio EudraCT-25 registró que bajo tratamiento convencional 86.5% de los pacientes requerían entre 3 y 6 administraciones diarias y que 27% de los pacientes requirieron alguna administración nocturna (43).

Los resultados del estudio EudraCT-36 muestran que la media para todas las edades de dosis por peso era 3.4 ± 1.7 mEq/kg/día (media \pm desviación estándar (DS)) al inicio del estudio, y similarmente 3.2 ± 1.6 mEq/kg/día al final de los 24 meses. Las dosis medias en infantes a los 24 meses de tratamiento eran superiores en comparación con el grupo adulto (4.8 ± 2.0 mEq/kg/día y 2.3 ± 1.3 mEq/kg/día respectivamente) (44).

6.2.2. Niveles de bicarbonato plasmático

La Figura 6 muestra los niveles medios de bicarbonato plasmático (\pm DS) registrados con tratamiento convencional (azul) y Sibnaya[®] durante el ensayo EudraCT-25 de 5 días y a los 24 meses (M24) de tratamiento según el ensayo EudraCT-36 (amarillo). Los valores plasmáticos de bicarbonato fueron medidos previa a la primera toma diaria bajo tratamiento convencional y previo cada toma de Sibnaya[®] utilizando la media de las mismas.

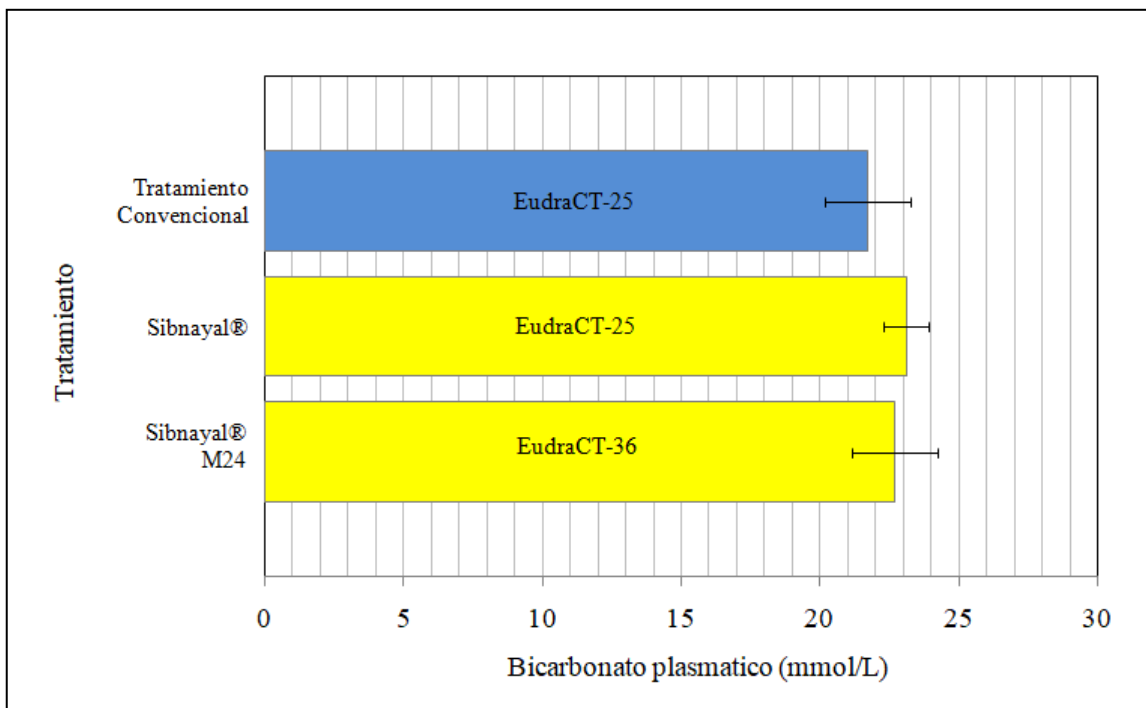


Figura 6. Niveles medios de bicarbonato plasmático registrados con tratamiento convencional y Sibnaya[®] en los ensayos EudraCT-25 y EudraCT-36 (43), (44).
Elaboración propia a partir de (43), (44)

El ensayo EudraCT-36 registró una media de 22.7 ± 3.1 mmol/L para los niveles de bicarbonato plasmático a los 24 meses de tratamiento (mmol/L \pm DS). Al inicio de este ensayo 63% de los pacientes presentaban valores de bicarbonato plasmático dentro del rango de la normalidad. Durante los 24 meses de tratamiento este porcentaje oscilaba entre 69-86. Se registro 1 evento de acidosis metabólica durante el estudio (44).

El ensayo clínico (43) demostró tanto la no inferioridad de Sibnaya[®] respecto al tratamiento convencional según los valores medios de bicarbonato plasmático (diferencia de medias (IC del 95%) de 1.42 (0.41, 2.43), $p < 0.0001$), tal como se puede apreciar en la representación grafica en Figura 7.

Posteriormente se realizó un análisis de superioridad que mostro una diferencia estadísticamente significativa a favor de Sibnaya[®] (diferencia de medias LS (IC del 95%) de 1.64 (0.67, 2.60), $p = 0.0008$).

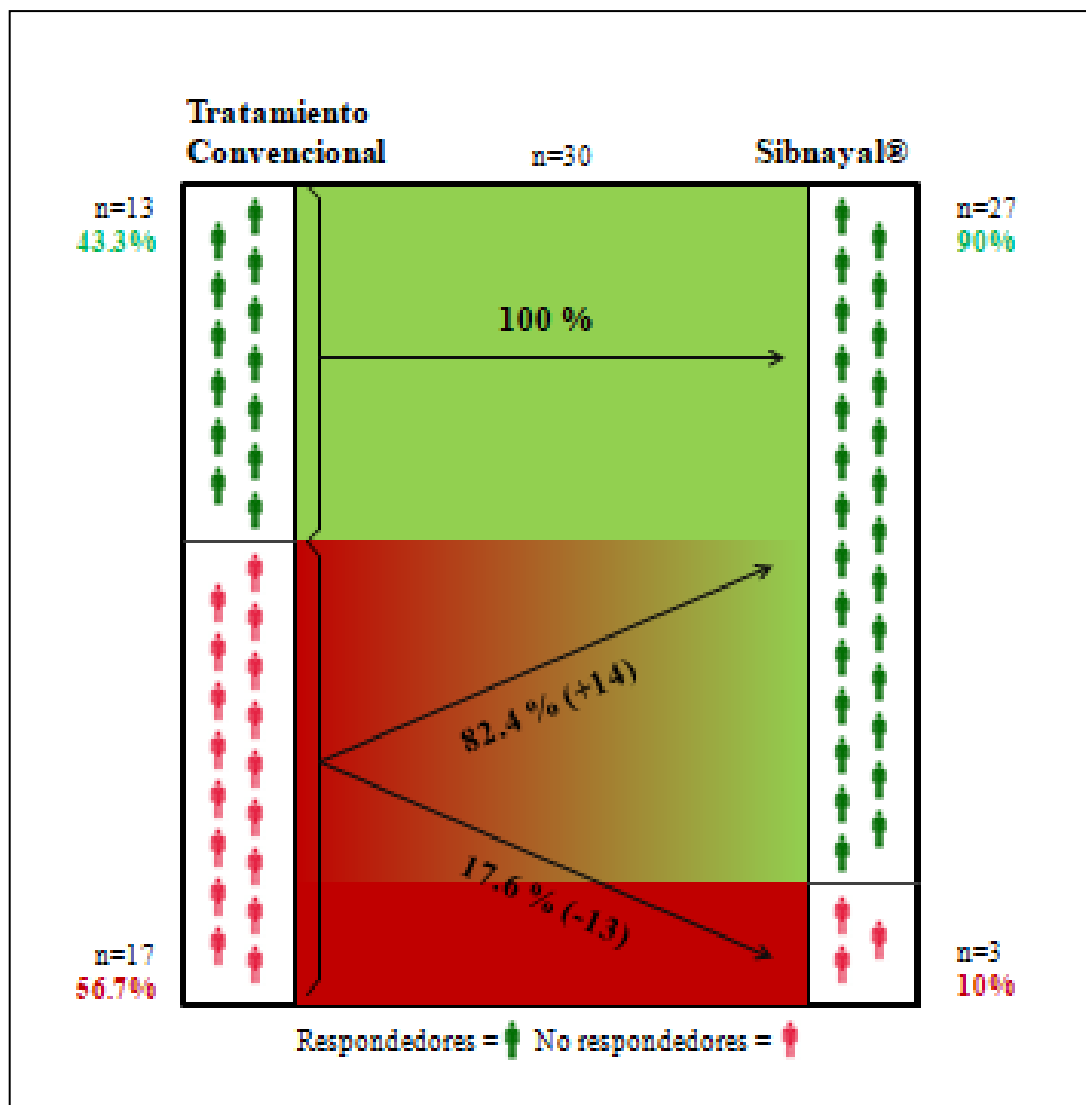


Figura 7. Diferencia entre numero de respondedores y no respondedores según tipo de tratamiento. A partir del ensayo EudraCT-25 (43)

Elaboración propia a partir de (43)

Valores inferiores a los de referencia del laboratorio fueron clasificados como no respondedores. Además, se considera a un paciente como no respondedor cuando al menos 1 valor de bicarbonato plasmático se registra por debajo del límite interior de la normalidad durante el ensayo. Valores redondeados a 1 decimal.



Tabla 7. Respuesta a los diferentes tratamientos en función del valor medio de bicarbonato plasmático (43)

	Tratamiento convencional	Sibnaya [®]	Cambio relativo
Respondedores	43.3%	90.0%	107.8%
No respondedores	56.7%	10.0%	-82.3%

Elaboración propia a partir de (43)

La Tabla 7 demuestra que en el ensayo EudraCT-25 el cambio relativo de pacientes que presento respuesta al tratamiento con Sibnaya[®] respecto al tratamiento convencional fue 107.8%, basada en los valores medios de bicarbonato sérico (43). Dicho incremento en respuesta es debido en su totalidad a que pacientes que previamente no habían logrado respuesta al tratamiento convencional. Además, todos (100%) de los pacientes que respondían al tratamiento convencional, luego lo hicieron también con Sibnaya[®] (43). El 10% de los pacientes que no respondieron al tratamiento con Sibnaya[®] tampoco habían respondido al tratamiento convencional previamente.

6.2.3. Niveles de potasio plasmático

El ensayo clínico EuduraCT-25 demostró que la proporción de pacientes que mantuvieron los niveles de potasio dentro del rango normal fue 82.8% para ambos tratamientos y registro un único episodio de hiperpotasemia transitoria bajo tratamiento con Sibnaya[®] (43). Además, el mismo porcentaje de pacientes en ambos grupos de tratamiento (6.9%) experimentaron al menos un episodio de hipopotasemia ($p=1.000$) (43). El ensayo EudraCT-36 registró durante los 24 meses de tratamiento con Sibnaya[®] 1 evento de hipopotasemia significativa, observando parámetros plasmáticos dentro del rango de la normalidad (media de los niveles de potasio era 3.7 ± 0.4 mmol/L y 3.8 ± 0.3 mmol/L para los valores basados en muestras tomadas antes de la primera toma del día de Sibnaya[®]) en entre 83-93% de los pacientes en este periodo. El mismo estudio no reporto episodios de hiperpotasemia ni alteraciones electrocardiográficas durante los 24 meses de tratamiento con Sibnaya[®] (44).



6.2.4. Parámetros urinarios

Tabla 8. Porcentaje de pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento convencional y Sibnaya[®] según parámetros urinarios (43)

Parámetro	Tratamiento		Sibnaya [®]		Significancia (p)
			Respondedores (%)	No respondedores (%)	
Calciuria (ratio CaU/CrU en mmol/mmol)	Convencional	Respondedores (%)	90.0%	3.3%	p=1.000
		No respondedores (%)	3.3%	3.3%	
	Sibnaya [®]	Respondedores (%)		No respondedores (%)	
Citraturia (ratio CiU/CrU en mmol/mmol)	Convencional	Respondedores (%)	0%	5.90%	p= 0.070
		No respondedores (%)	41%	53%	
	Sibnaya [®]	Respondedores (%)		No respondedores (%)	
Ratio Calcio urinario/citrato urinario (CaU/CiU en mmol/mmol)	Convencional	Respondedores (%)	15%	5%	p=0.021
		No respondedores (%)	45%	35%	
	Sibnaya [®]	Respondedores (%)		No respondedores (%)	

Elaboración Propia a partir de (43)

Nota sobre **Tabla 8**: calciuria evaluada en base al ratio calcio/creatinina urinario (ratio CaU/CrU mmol/mmol), citraturia evaluada en base al ratio citrato/creatinina urinario (ratio CiU/CrU mmol/mmol) y el ratio calcio/citrato urinario (CaU/CiU mmol/mmol).

Los valores de calciuria no presentaron diferencia significativa entre ambos tratamientos, con 3.3% de pacientes no respondedores en ambos grupos, y 3.3% del total que no respondieron a ningún tratamiento (p=1.000) (43).

La incidencia de hipocitraturia era mayor en el grupo tratado con tratamiento convencional en comparación con Sibnaya[®], 94.1% y 58.8% respectivamente. Sin embargo no se pudo alcanzar significancia estadística (p=0.070) debido al número limitado de pacientes en el análisis (n=17) (43). A largo plazo, se mantuvo esta diferencia, con más de la mitad de pacientes tratados con Sibnaya[®] presentando hipocitraturia a pesar de la leve mejoría en valores de citraturia frente al tratamiento convencional (44).

Existe diferencia significativa (p=0.021) entre el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento con Sibnaya[®] frente al convencional basado en los valores del ratio calcio/citrato urinario en el ensayo EudraCT-25 (43). Los pacientes tratados con tratamiento convencional presentaban con mayor frecuencia valores del ratio por encima del umbral de riesgo de litogénesis, 94.1% y 43.8% respectivamente (umbral de riesgo establecido >3mmol/mmol) (43). A la vez, el ensayo EudraCT-36 demostró que bajo



tratamiento con Sibnaya[®] la media global de la relación CaU/CiU \pm DS 0.2 mmol/mmol \pm 0.2, debajo del umbral de riesgo establecido.

6.2.5. Función renal

La función renal bajo tratamiento con Sibnaya[®] (24 meses) se mantuvo dentro del rango de la normalidad en todos los subgrupos etarios evaluado mediante los valores de eGFR con una media registrada de 100 mL/min/1.73m² (media \pm DS eGFR; 116.2 \pm 19.8, 106.5 \pm 12.8, 121.2 \pm 19.2, and 128.0 \pm 11.4 mL/min/1.73 m² en adultos, adolescentes, niños, y infantes respectivamente) (44).

6.2.6. Aceptabilidad, tolerabilidad y seguridad

El ensayo EduraCT-36 registro una mejoría en calidad de vida evaluada con EVA por los pacientes durante tratamiento con Sibnaya[®], con un aumento de 80.7% a los 6 meses a 88.9% a los 24 meses en comparación con tratamientos convencionales previos (44).

Presentaron además mejoría en el número de tomas, gusto, formulación, eficacia y tolerabilidad de Sibnaya[®] a los 24 meses de tratamiento posteriores al cambio de tratamiento convencional. Estos parámetros fueron utilizados en el estudio EudraCT-36 para determinar la aceptabilidad del Sibnaya[®], resultando en una mejoría de 90.2% respecto el número de tomas diarias, 83.9% para la adecuación de la formulación, 68.6% con respecto al gusto, 91.2% para eficacia y 72.2% para la tolerabilidad gastrointestinal (44).

El ensayo EduraCT-25 utilizó como parámetros de aceptabilidad a la facilidad de deglución y administración de ambos tratamientos. La palatabilidad de Sibnaya[®] fue superior a la del tratamiento convencional con una diferencia media de 25mm en la EVA (escala visual analógica) con un intervalo de confianza de 95% (rango 10.7, 39.2) La proporción de pacientes en este ensayo que expresó algún nivel de desagrado fue superior bajo tratamiento convencional (40%) frente a Sibnaya[®] (3.2%). Además, 67.7% de los pacientes reportaron que les gustaba el sabor de Sibnaya[®] durante su tratamiento frente a solo 37.1% durante el tratamiento convencional (43).



Tabla 9. Comparación de EA registrados y categorizados durante el tratamiento convencional y con Sibnaya[®] (43), (44)

	Ensayo EudraCT-25		Ensayo EudraCT-36
	Tratamiento convencional (n = 37)	Sibnaya [®] (n = 32)	Sibnaya [®] (n=30)
	n° (%)		
EA totales	7 (18.9%)	6 (18.8%)	27 (90%)
EA debidos al tratamiento	4 (10.8%)	1 (3.1%)	5 (16.7%)
EA gastrointestinales	5 (13.5%)	1 (3.1%)	12 (40%)

Elaboración propia a partir de (43) (44)

Nota sobre **Tabla 9**: n representa el número de pacientes que presento uno o más efectos adversos (EA) durante el ensayo y se expresa también como porcentaje (%) del total de pacientes en la muestra (n). Elaboración propia a partir de (43) (44).

El ensayo EudraCT-25 evidencio que en el periodo de estabilidad terapéutica, la proporción de pacientes que experimento algún EA fue similar entre ambos grupos de tratamiento (18.9% para tratamiento convencional y 18.8% para Sibnaya[®]). Sin embargo, el total de EA debidos al tratamiento fue menor con Sibnaya[®] (3.1%) frente al tratamiento convencional (10.8%) según el estudio Endura CT-25. Sin embargo, en el estudio EudraCT-36, a largo plazo (24 meses) con Sibnaya[®], el total de EA relacionados con el tratamiento correspondía a 16.7% del total de la muestra. El ensayo EudraCT-25 registro menor número de EA gastrointestinales bajo tratamiento con Sibnaya[®] (3.1%) frente a el tratamiento convencional (13.5%).

La afectación gastrointestinal, las infecciones y las alteraciones en el metabolismo y nutricionales fueron los EA que se presentaron con mayor frecuencia (40%, 10% y 14% respectivamente) durante el ensayo EudraCT-36. No se reportaron EA al discontinuar el tratamiento (43) (44). De los EA severos (13.3%) ninguno fue relacionado con el tratamiento, y todos respondieron al tratamiento específico (44). No se reportaron muertes durante el tratamiento con Sibnaya[®] (43) (44).

No se registraron alteraciones clínicamente significativas en los signos vitales ni examen físico relacionadas con el tratamiento de los pacientes (43) (44).



La adherencia terapéutica a Sibnaya[®] fue $\geq 75\%$ in 79.3% de los pacientes al final de los 24 meses de tratamiento (100% de adultos, 62.5% de adolescentes, 84.6% of niños, y 66.6% de los infantes) (44).

6.2.7. Crecimiento y densidad mineral ósea

En el ensayo EudraCT-36 54% de los pacientes presentaban un estado anormal de densidad mineral ósea (DMO) al inicio del estudio (44). Tras 24 meses de tratamiento con Sibnaya[®], 26.7% de los pacientes que tenían alteración en la DMO al inicio del estudio (14.4% del total de la muestra n=28), experimentaron mejoría suficiente para pasar a el rango categórico de normalidad de DMO. En contraste, 3.6% (1 paciente) tenía una DMO normal al inicio del estudio evoluciono a un resultado anormal a los 24 meses de tratamiento con Sibnaya[®]. La mediana del cambio en los puntuación Z de la columna vertebral fue positiva en todos los grupos de edad, con un aumento promedio de 0.3 (- 0.9, 1.3) (44).

La mayoría de los pacientes en el estudio tenían puntuación Z dentro de la normalidad para peso, altura e índice de masa corporal (IMC) (44). En todos los grupos de edad pediátricos, se observó un aumento en las puntuaciones z medianas tanto para la altura como para el peso durante los 24 meses de tratamiento con Sibnaya[®]. El cambio mediano general para la altura fue de 0.2, con un rango que oscilaba entre -0.6 y 1.8 (n=23). Para el peso, el cambio mediano general fue de 0.3, con un rango de -0.4 a 0.8 (n=11).



7. Discusión

La escasez de información cuantitativa acerca de los resultados de los tratamientos para ATRd ha limitado la cantidad de estudios incluidos en esta revisión. No se han identificado ensayos clínicos recientes publicados acerca de los resultados del tratamiento convencional en pacientes con ATRd exclusivamente, que cumplan con los criterios y objetivos de este trabajo.

Hasta el 2021, no se había desarrollado una medicación combinada de liberación prolongada para el tratamiento de ATRd. El tratamiento de dicha enfermedad se basaba en el control de parámetros bioquímicos con múltiples medicamentos. De aquí surgían dos desafíos principales; la dificultad de lograr adecuado control metabólico y el impacto negativo en la calidad de vida asociado a estas pautas terapéuticas convencionales.

Esto ha generado interés en Sibnaya[®], una nueva medicación que propone mejorar el control bioquímico y la adherencia terapéutica de manera más efectiva. Ambos ensayos clínicos hallados en esta revisión buscan objetivar cuantitativamente estos beneficios.

El tratamiento con Sibnaya[®] supone una menor dosis de álcali requerida y menos de la mitad del número de administraciones diarias en comparación con tratamiento convencional (43). Esto puede facilitar la adherencia terapéutica, además de disminuir el número de EA gastrointestinales al disminuir la carga gástrica de álcali.

Los ensayos EudraCT-25 y EudraCT-36 evidenciaron que pacientes pediátricos requirieron mayor dosis de álcali para adecuado control metabólico en comparación con los pacientes adultos, bajo cualquier tratamiento a corto y largo plazo. El mayor requerimiento de dosis de álcali en pacientes pediátricos se debe a la producción ácida endógena resultante de la elevada formación ósea durante el periodo de crecimiento (26), (35). Los resultados de los estudios EudraCT-25 y EudraCT-36 están en concordancia con los valores registrados en la literatura (7); estudio multicentrico que evidencio que la dosis de álcali era significativamente más elevada en pacientes pediátricos que adultos ($p < 0.001$) (7).

El ensayo clínico EudraCT-25 ha demostrado tanto la no inferioridad ($p = 0.0001$) como superioridad ($p = 0.0008$) del Sibnaya[®] respecto al tratamiento convencional en términos de los valores medios de bicarbonato sérico (43). Este parámetro es el principal indicador de control metabólico en ATRd. Se objetivo que 90% de los pacientes respondían al tratamiento con Sibnaya[®] frente a 43.3% bajo tratamiento convencional; un aumento relativo de 107.8% (43).

Todos los pacientes (10%) que no respondieron al tratamiento con Sibnaya[®] tampoco habían respondido previamente al tratamiento convencional. Además, la variación en los niveles plasmáticos de bicarbonato fue menor bajo tratamiento con Sibnaya[®] frente a tratamiento convencional (43). Sibnaya[®] ofrece mejor control metabólico frente al tratamiento convencional en base a estos valores (43). Un estudio multicentrico (7) ha



reportado valores similares al ensayo EudraCT-25 para la tasa de pacientes que logro adecuado control metabólico bajo convencional (51%).

A pesar de esto, debido a la naturaleza de la enfermedad, la necesidad de tratamiento individualizado y ajuste de dosis aplica a ambos tratamientos. La diferencia propuesta por el uso de Sibnaya[®] es que una vez pasado el periodo de titulación de dosis optima de álcali, el tratamiento será más efectivo en mantener los niveles de bicarbonato plasmático estables. Además requerirá menor número de tomas y no interrumpirá el descanso nocturno con las mismas.

El uso de Sibnaya[®] no presenta una diferencia significativa respecto al manejo de la potasemia frente al tratamiento convencional (43, 44). No se demostró diferencia entre el numero de eventos de hipopotasemia ocurridos bajo ambos tratamientos ($p=1.000$) (43). La hipopotasemia es una de las posibles consecuencias de la ATRd y el manejo convencional de la misma se ha basado en la administración de citrato de potasio o suplementación (26).

El beneficio del Sibnaya[®] con respecto al control de la potasemia radica en el hecho que permite un aporte de potasio para el manejo de la hipopotasemia, sin riesgo de causar hiperpotasemia evidente (43). En el ensayo EudraCT-36, durante los 24 meses de tratamiento con Sibnaya[®], no se reportaron episodios de hiperpotasemia ni alteraciones electrocardiográficas (44). Esto es debido a que el Sibnaya[®] contiene sales de potasio de liberación prolongada, permitiendo mantener en el 83-93% de los pacientes valores plasmáticos de potasio dentro del rango de la normalidad, sin la necesidad de administrar suplementos para su control (44).

El tiempo de evolución de la ATRd en ausencia de control de los parámetros urinarios se asocia a mayor incidencia de nefrolitiasis y nefrocalcinosis (2). La monitorización de los parámetros urinarios durante el ensayo EudraCT-25 ha demostrado que el Sibnaya[®] no presenta diferencia significativa respecto al control de la calciuria frente al tratamiento convencional en base a la mediciones del ratio calcio/creatinina urinario ($p=1.000$) (43). El mismo ensayo tampoco se encontró evidencia estadísticamente significativa que confirme que Sibnaya[®] tenga un beneficio en comparación con el tratamiento convencional en términos de la frecuencia de hipocitraturia en base al ratio citrato/creatinina urinario ($p=0.070$) (43), (44).

El umbral de riesgo para litogénesis establecido en base al ratio de excreción calcio/citrato urinario es 3mmol/mmol. Según el ensayo EudraCT-25, el porcentaje de pacientes que supera este valor umbral es significativamente superior con tratamiento convencional en comparación con Sibnaya[®]. En este ensayo, 50.3% más de los pacientes lograron respuesta terapéutica en base a este parámetro en comparación con el tratamiento convencional, con un nivel de significancia de $p=0.021$ (43).

El correcto control de los parámetros urinarios es uno de los objetivos del tratamiento ya que la hipercalciuria, hipocitraturia y el PH urinario elevado favorecen el depósito cálcico



a nivel renal favorece la nefrolitiasis (2), (26). Por lo tanto, el riesgo de litogénesis y nefrocalcinosis aumenta conforme aumenta la excreción urinaria de calcio y disminuye la excreción de citrato urinario (mayor ratio CaU/CiU). A largo plazo (24 meses), esta disminución de pacientes ($\pm 50\%$) que presento valores del ratio CaU/CiU debajo del umbral de riesgo se mantuvo constante (44). Los ensayos EudraCT-25 y EudraCT-36 no mostraron una reducción en la incidencia de nefrocalcinosis y nefrolitiasis durante el estudio (43), (44). Además, existe literatura (7) que reporta una prevalencia de nefrocalcinosis de 88% y nefrolitiasis 20-42%, congruente con los resultados de (44). Esto aumenta la evidencia que la incidencia de nefrocalcinosis y nefrolitiasis bajo tratamiento a largo plazo (24 meses) con Sibnaya[®] no ofrece beneficios tratamientos convencionales, pese a la mejoría en la hiper calciuria (43) (44),

Un estudio aun más prolongado con Sibnaya[®] seria de utilidad para determinar esto con certeza. Puede ser, que la mejoría del ratio de excreción calcio/citrato no se vea reflejada en una menor incidencia de nefrocalcinosis y nefrolitiasis complicaciones en una muestra tan limitada evaluada por solo 24 meses.

En el ensayo EudraCT-25, 45% de los pacientes que no respondieron al tratamiento convencional presentaron un aumento del citrato urinario en base al ratio calcio/citrato urinario (43). De tal modo, la mejoría en este ratio se debe fundamentalmente al efecto del Sibnaya[®] para disminuir la excreción urinaria de citrato, y no a una normalización de la calciuria debido a que este valor no presento diferencias en el ensayo (43). Esto implica que el riesgo de nefrocalcinosis y litogénesis puede persistir debido a la falta de mejoría en el control de la hiper calciuria pese a la mejoría en la hipocitraturia.

En la literatura (6) esta reportado que entre 30-80% de los pacientes con ATRd hereditaria presenta ERC de grado 2 o superior. La progresión de la ATRd sin control adecuado aumenta el riesgo de ERC (20). En el ensayo EudraCT-36 la función renal bajo tratamiento con Sibnaya[®] (24 meses) se mantuvo dentro del rango de la normalidad en 100% de la muestra según eGFR con una media registrada de $100 \text{ mL/min/1.73m}^2$. Sin embargo, en este ensayo, uno de los criterios de exclusión era insuficiencia renal moderada o grave ($\text{eGFR} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Esto puede generar un sesgo en los resultados de función renal hallados en el estudio, no siendo representativo de la media de pacientes con ATRd (44). Un ensayo clínico a largo plazo con Sibnaya[®], objetivando los valores de eGFR con división categórica de los pacientes según grado de ERC previa seria de mayor utilidad para evidenciar si el mismo supone un beneficio para la progresión.

La aceptabilidad, tolerabilidad y seguridad de Sibnaya[®] son superiores en comparación a tratamientos convencionales según los ensayos EudraCT-25 y EudraCT-36 (43) (44).

El ensayo EudraCT-36 mostro una mejoría de 90.2% respecto el numero de tomas diarias, un 83.9% en la adecuación de la formulación, un 68.6% en la percepción del sabor, 91.2% en la eficacia y 72.2% en la tolerabilidad gastrointestinal (44). A pesar de la asociación conocida entre la dosis de álcali administrada y los efectos adversos gastrointestinales, se



observó que la reducción de la dosis de álcali requerida con el uso de Sibnaya[®] no se tradujo en una disminución significativa en el número de eventos adversos gastrointestinales en los ensayos incluidos en esta revisión.

El ensayo EudraCT-25 registro una menor incidencia de EA gastrointestinal durante tratamiento con Sibnaya[®] (3.1%) frente al tratamiento convencional (10.8%) (43). Por otro lado, el ensayo EudraCT-36 reportó este hallazgo en 40% de los pacientes (44). Es importante tener en cuenta que estas estadísticas se basan en el número de pacientes que presentan al menos un EA gastrointestinal, lo que implica un registro acumulativo en el tiempo.

Es crucial destacar que el ensayo EudraCT-36 abarcó un periodo considerablemente mayor que el ensayo EudraCT-25 (24 meses y 5 días, respectivamente). Por lo tanto, comparar directamente la incidencia de EA gastrointestinales entre estos estudios puede ser injusto, ya que la diferencia en la duración de seguimiento podría influir en los resultados observados. Para garantizar una evaluación más precisa de la seguridad clínica a largo plazo, sería recomendable realizar un ensayo clínico que compare de manera prolongada el uso de Sibnaya[®] con el tratamiento convencional. Esto permitiría determinar si la diferencia en la incidencia de efectos adversos gastrointestinales, tal como se observó en el ensayo EudraCT-25, se mantiene o se modifica con el tiempo.

Durante el ensayo EudraCT-35, se observó una mejora en la DMO, peso, altura e índice de masa corporal de los pacientes tratados con Sibnaya[®] durante un periodo de 24 meses (44). Esta mejoría fue especialmente notable en aquellos pacientes que inicialmente se encontraban por debajo del límite inferior de la normalidad en estos parámetros.

Este hallazgo es especialmente relevante para los pacientes pediátricos, dado que la acidosis metabólica crónica puede tener consecuencias negativas en el desarrollo óseo. Se asocia con la movilización de calcio y otros minerales óseos como parte de los mecanismos de compensación para mantener el equilibrio ácido-base en el organismo. Esta pérdida de minerales puede influir en el crecimiento e IMC, especialmente en los pacientes pediátricos (43).

Por lo tanto, estos resultados subrayan el impacto positivo del tratamiento con Sibnaya[®] en la mejora de la salud ósea y el crecimiento en pacientes diagnosticados con ATRd, particularmente en pacientes pediátricos. El manejo adecuado de la ATRd conlleva al logro de un control metabólico adecuado y a la corrección de la acidosis metabólica, mitigando así las complicaciones a largo plazo (7), (35). Estos resultados subrayan la vital importancia de implementar un tratamiento efectivo en este contexto clínico, subrayando la relevancia de intervenciones terapéuticas que promuevan un manejo óptimo de la condición.

Los resultados de los ensayos clínicos EudraCT-25 y EudraCT-36 se basan en un conjunto de 37 pacientes. El segundo estudio es una continuación del primero, con la participación



de los mismos pacientes. Debido a que la ATRd es una enfermedad infrecuente y la consistencia de los resultados de estos estudios con la literatura existente se considera que las contribuciones de ambos ensayos son relevantes y válidas, a pesar de las limitaciones en el tamaño de la muestra. Para incrementar aún más la fiabilidad de los estudios, sería beneficioso realizar un seguimiento a largo plazo. Esto ayudaría a determinar si el control de los parámetros urinarios y metabólicos se traduce efectivamente en una reducción de la incidencia de las complicaciones a largo plazo como la ERC, nefrolitiasis y nefrocalcinosis.

Se había propuesto un ensayo clínico de extensión en pacientes con ATRd primaria, denominado B23CS (45), con el objetivo de profundizar aún más en los parámetros analizados en los ensayos EudraCT-25 y EudraCT-36. La fecha inicial de finalización estaba programada para marzo de 2025; sin embargo, el 12 de marzo de 2024 se declaró que el estudio ya no era necesario debido a la conclusión del estudio de seguridad a largo plazo en la Unión Europea, haciendo referencia al ensayo EudraCT-36.



8. Conclusión

1. El análisis exhaustivo de la literatura científica disponible de la eficacia del Sibnaya[®] respalda su uso como tratamiento de primera línea en adultos y niños mayores de 6 meses con ATRd frente a las opciones terapéuticas convencionales. El uso de Sibnaya[®] produce una mejoría estadísticamente significativa en el control metabólico y tasa de respuesta terapéutica.
2. A pesar de la mejora en algunos parámetros urinarios, como el ratio de excreción calcio/citrato, el uso de Sibnaya[®] no se asocia con una reducción significativa en la incidencia de nefrocalcinosis y nefrolitiasis a largo plazo. La persistencia de estas complicaciones de la ATRd sugiere la necesidad de una monitorización continua y seguimiento prolongado.
3. La aceptabilidad, tolerabilidad y seguridad de Sibnaya[®] en comparación con los tratamientos convencionales son puntos destacados en la evidencia revisada, lo que sugiere un beneficio potencial en la calidad de vida de los pacientes con ATRd.
4. La eficacia del Sibnaya[®] se extiende más allá del control metabólico, mostrando mejoras en la salud ósea y el crecimiento, especialmente relevante para pacientes pediátricos, lo que respalda su utilidad clínica en el manejo integral de la ATRd.
5. A pesar de las limitaciones en el tamaño de la muestra, los ensayos clínicos EudraCT-25 y EudraCT-36 proporcionan contribuciones valiosas y relevantes, destacando la necesidad de un seguimiento a largo plazo para el control adecuado de la enfermedad.



9. Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a mi familia, por el apoyo incondicional a lo largo de mis estudios, especialmente en los momentos más difíciles.

Gracias a mi tutor, Dr. Sergio Bea Granell, por guiarme en la realización de este trabajo, y ayudarme a cerrar una etapa de estudios con un trabajo el cual estoy orgullosa de presentar.

Por último, quiero darle las gracias a la Universidad Católica de Valencia por darme la oportunidad de cumplir una de las metas más grandes que me había propuesto en mi vida, de realizar una formación médica.



10. Bibliografía

1. Rodríguez Soriano J. Renal Tubular Acidosis The Clinical Entity. J Am Soc Nephrol. 2002 August; 13(8): p. 2160 - 2170.
2. Gómez-Conde S, García-Castaño A, Aguirre M, Herrero M, Gondra L, Castaño L, et al. Acidosis tubular renal distal hereditaria: correlación genotípica, evolución a largo plazo y nuevas perspectivas terapéuticas. Nefrología. 2021 Julio Agosto; 41(4): p. 367 - 488.
3. EMA. Assessment report - Sibnaya®. [Online].; 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sibnaya-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. Rastegar A, Soleimani M. Pathophysiology of Renal Tubular Acidosis: Core Curriculum 2016. Am J Kidney Dis. 2016 Sep; 68(3): p. 488 - 498.
5. Guerra-Hernández N, Ordaz-López K, Vargas-Poussou R, Escobar-Pérez L, García-Nieto V. Acidosis tubular renal distal en dos niñas diagnosticadas de hipotiroidismo adquirido. Nefrología. 2018 Noviembre - Diciembre; 38(6): p. 573 - 680.
6. Alexander T, Law L, Gil-Peña H, Greenbaum L, Fernando S. GeneReviews® [Internet]. [Online].; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547595/>.
7. Lopez-Garcia S, Emma F, Walsh S, Fila M, Hooman N, Zaniew M. Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis. Nephrol Dial Transplant. 2019 Junio; 34(6): p. 981 - 991.
8. Trepiccione F, Prosperi F, Regenburgh de la Motte L, Hübner C, Chambrey R, Eladari D, et al. New Findings on the Pathogenesis of Distal Renal Tubular Acidosis. Kidney Dis (Basel). 2017 Diciembre; 3(3): p. 98 -105.
9. NIHR Innovation Observatory. Potassium citrate and potassium bicarbonate for distal renal tubular acidosis – first line. [Online].; 2020. Available from: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/potassium-citrate-and-potassium-bicarbonate-for-distal-renal-tubular-acidosis-first-line/>.
10. Poupin N, Calvez J, Lassale C, Chesneau C, Tome D. Impact of the diet on net endogenous acid production and acid–base balance. Clinical Nutrition. 2012 Junio; 31(3): p. 313 - 321.



11. Lee Hamm L, Nakhoul N, Hering-Smith K. Acid-Base Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Diciembre; 10(12): p. 2232 - 2242.
12. Escobar L, Mejía N, Gil H, Santos F. La acidosis tubular renal distal: una enfermedad hereditaria en la que no se pueden eliminar los hidrogeniones. *Nefrología*. 2013 Mayo; 33(3): p. 0 - 735.
13. Alcázar Arroyo R, Albalade Ramón M, de Sequera Ortíz P. Trastornos del metabolismo ácido-base. *Nefrología al día*. 2021 Agosto;; p. 1 - 35.
14. Lemann Jr J, Bushinsky D, Hamm L. Bone buffering of acid and base in humans. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003 Noviembre; 285(5).
15. Batlle D, Haque S. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Octubre; 27(10): p. 3691 - 3704.
16. Soleimani M, Greeley T, Petrovic S, Wang Z, Amlal H, Kopp P, et al. Pendrin: an apical Cl⁻/OH⁻/HCO₃⁻ exchanger in the kidney cortex. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001 Febrero; 280(2): p. 356 - 364.
17. Hamm L, Nakhoul N, Hering-Smith K. Acid-Base Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Diciembre; 10(12).
18. Torregrosa Prats J, Santos Rodríguez F, González Parra E, Espinosa Román L, Buades Fuster J, Monteagud-Marrahi E, et al. Acidosis tubularrenal distal(ATRd):aspectos epidemiológicos, diagnósticos de seguimiento clínico y terapéuticos. Resultados de una encuesta a un colectivo de nefrólogos. *Nefrología*. 2020 Octubre; 41(1): p. 62 - 68.
19. Bouissou Morais Soares S, Wanderley de Menezes Silva L, Cristina de Carvalho Mrad F, Cristina Simões e Silva A. Distal renal tubular acidosis: genetic causes and management. *World J Pediatr*. 2019 Octubre; 15(5): p. 422–431.
20. Palazzo V, Provenzano A, Becherucc F, Sansavini G, Mazzinghi B, Orlandini V, et al. The genetic and clinical spectrum of a large cohort of patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int*. 2017 Mayo; 91(5): p. 1243 -1255.
21. Vallés P, Batlle D. Hypokalemic Distal Renal Tubular Acidosis. *National Kidney Foundation - Adv Chronic Kidney Dis*. 2018 Julio; 24(4): p. 303 - 320.
22. Monteiro A, Ferreira A, Coelho D, Ferreira E, Almeida J. Acidosis tubular renal como manifestación inicial del síndrome de Sjögren. *Nefrología*. 2020 Diciembre; 12(2): p. 1 - 112.



23. DeFranco P, Haragsim L, Schmitz P, Bastani B. Absence of vacuolar H(+)-ATPase pump in the collecting duct of a patient with hypokalemic distal renal tubular acidosis and Sjögren's syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 1995 Agosto; 6(2): p. 295-301.
24. Cohen E, Bastani B, Cohen M, Kolner S, Hemken P, Gluck S. Absence of H(+)-ATPase in cortical collecting tubules of a patient with Sjogren's syndrome and distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol*. 1992 Agosto; 3(2): p. 264-271.
25. Kitterer D, Schwab M, Dominik Alscher M, Braun N, Latus J. Drug-induced acid-base disorders. *Pediatr Nephrol*. 2015 Septiembre; 30: p. 1407 - 1423.
26. Watanabe T. Improving outcomes for patients with distal renal tubular acidosis: recent advances and challenges ahead. *Pediatric Health Med Ther*. 2018 Diciembre; 12(9): p. 181 - 190.
27. Wagner C, Finberg K, Breton S, Marshansky V, Brown D, Geibel J. Renal Vacuolar H+-ATPase. *Physiol Rev*. 2004 Octubre; 84(4): p. 1263 -1314.
28. Rungroj N, Nettuwakul C, Sawasdee N, Sangnual S, Deejai N, Misgar R, et al. Distal renal tubular acidosis caused by tryptophan-aspartate repeat domain 72 (WDR72) mutations. *Clin Genet*. 2018 November; 94(5): p. 409-418.
29. Mohebbi N, Wagner C. Pathophysiology, diagnosis and treatment of inherited distal renal tubular acidosis. *J Nephrol*. 2018 Agosto; 31(4): p. 511-522.
30. Batlle D, Ghanekar H, Jain S, Mitra A. Hereditary distal renal tubular acidosis: new understandings. *Annu Rev Med*. 2001; 52: p. 471 - 484.
31. Norgett E, Golder Z, Lorente-Cánovas B, Ingham N, Steel K, Karet Frankl F. Atp6v0a4 knockout mouse is a model of distal renal tubular acidosis with hearing loss, with additional extrarenal phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Agosto; 109(34): p. 13775-13780.
32. Fawaz N, Beshlawi I, Zadjali S, Al Ghaithi H, Elnaggari M, Elnour I, et al. dRTA and hemolytic anemia: first detailed description of SLC4A1 A858D mutation in homozygous state. *Eur J Haematol*. 2012 Abril; 88(4): p. 350 - 355.
33. Tanphaichitr V, Sumboonnanonda A, Ideguchi H, Shayakul C, Brugnara C, Takao M, et al. Novel AE1 mutations in recessive distal renal tubular acidosis. Loss-of-function is rescued by glycophorin A. *J Clin Invest*. 1998 Diciembre; 102(12): p. 2173-2179.
34. Dhayat N, Schaller A, Albano ,G, Poindexter J, Griffith C, Pasch A, et al. The Vacuolar H+-ATPase B1 Subunit Polymorphism p.E161K Associates with Impaired Urinary Acidification in Recurrent Stone Formers. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Mayo; 27(5): p.



1544 -1554.

35. Knowledge on rare diseases and orphan drugs. orpha.net - Distal Renal Tubular acidosis. [Online].; 2022. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/18?name=Distal%20Renal%20Tubular%20acidosis&mode=name>.
36. Gómez J, Gil-Peña H, Santos F, Coto E, Arango A, Hernandez O, et al. Primary distal renal tubular acidosis: novel findings in patients studied by next-generation sequencing. *Pediatr Res*. 2016 Marzo; 79(3): p. 496-501.
37. Besouw M, Bienias M, Walsh P, Kleta R, Van't Hoff W, Ashton E, et al. Clinical and molecular aspects of distal renal tubular acidosis in children. *Pediatr Nephrol*. 2017 Junio; 32(6): p. 987 - 996.
38. Advicenne SA Corporate Headquarters. Advicenne R&D. [Online].; 2024. Available from: <https://advicenne.com/rd/>.
39. EMA. Sibnaya[®]. [Online].; 2024. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sibnaya>.
40. CIMA. Sibnaya[®]. [Online].; 2024. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1201517007/P_1201517007.html.
41. EMA. Sibnaya[®] Overview. [Online].; 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/sibnaya-epar-medicine-overview_en.pdf.
42. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med*. 2009 Julio; 6(8).
43. Bertholet-Thomas A, Guittet C, Manso-Silván M. Efficacy and safety of an innovative prolonged-release combination drug in patients with distal renal tubular acidosis: an open-label comparative trial versus standard of care treatments. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: p. 83 - 91.
44. Bertholet-Thomas A, Guittet C, Manso-Silván M. Safety, efficacy, and acceptability of ADV7103 during 24 months of treatment: an open-label study in pediatric and adult patients with distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol*. 2021 February; 36: p. 1765 - 1774.
45. National Library of Medicine - National Center for Biotechnology Information. Extension Study in Primary Distal Renal Tubular Acidosis. [Online].; 2024. Available



from:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03831152?cond=Acidosis,%20Renal%20Tubular&term=Distal%20Renal%20Tubular%20Acidosis&intr=ADV7103&rank=1&tab=table>.

Manejo de la Acidosis Tubular Renal Distal

Nueva Perspectiva Terapéutica

Autora: Micaela Mussini
Tutor: Dr. Sergio Bea Granell

Introducción

La acidosis tubular renal distal (ATRd) es una enfermedad renal infrecuente con consecuencias sistémicas. Recientemente, se ha aprobado en la Unión Europea el uso de Sibnaya[®], que propone un mejor control metabólico frente a los tratamientos convencionales para esta enfermedad. El manejo adecuado de la ATRd puede prevenir complicaciones a largo plazo y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Resultados y Discusión

- El ensayo clínico EudraCT-25 ha demostrado tanto la no inferioridad como superioridad del Sibnaya[®] respecto al tratamiento convencional en términos de los valores medios de bicarbonato sérico.
- Esta mejoría del control metabólico justifica la mejoría registrada en los parámetros de tolerabilidad, aceptabilidad y seguridad en ambos ensayos.
- El ensayo EudraCT-25 demostró una disminución de EA bajo tratamiento con Sibnaya[®]; a largo plazo el ensayo EudraCT-36 no logra reproducir estos resultados.

	Ensayo EudraCT-25		Ensayo EudraCT-36
	Tratamiento convencional (n = 37)	Sibnaya [®] (n = 32)	Sibnaya [®] (n=30)
	n° (%)		
EA totales	7 (18.9%)	6 (18.8%)	27 (90%)
EA debidos al tratamiento	4 (10.8%)	1 (3.1%)	5 (16.7%)
EA gastrointestinales	5 (13.5%)	1 (3.1%)	12 (40%)

- La mejoría en el control de algunos parámetros urinarios bajo tratamiento con Sibnaya[®], no resultó en una reducción de la incidencia de litogénesis ni nefrocalcinosis.
- El ensayo EudraCT-35 observó una mejora en la DMO, peso, altura e índice de masa corporal de los pacientes tratados con Sibnaya[®].

Conclusión

Sibnaya[®] demostró ser más eficaz que los tratamientos convencionales para el manejo de la ATRd en términos de control metabólico y calidad de vida. Además, presenta un perfil de seguridad adecuado. Los resultados respaldan el uso de Sibnaya[®] como primera línea de tratamiento para la ATRd.

Objetivo principal

Analizar la evidencia en la literatura científica acerca de la eficacia del Sibnaya[®] para el tratamiento de la ATRd frente a las alternativas terapéuticas convencionales.

Materiales y Métodos

Tipo de estudio: Revisión bibliográfica sistemática mediante estudio transversal descriptivo

Bases de datos: PubMed, Clinical Trials, Web of Science y Cochrane

Última actualización de la búsqueda: 23 de marzo 2024

Registros incluidos en la síntesis cuantitativa según recomendaciones de Prisma Working Group: n = 2

