



CystinosisCDSP
Clinical Decision Support Programme

RECOMENDACIONES CLÍNICAS
GENERALES SOBRE LA CISTINOSIS





Cystinosis CDSP

Clinical Decision Support Programme

El programa de ayuda a la toma de decisiones clínicas sobre la cistinosis (CDSP) es un nuevo proyecto que quiere **ayudar** a los profesionales sanitarios en las **consultas diarias** con sus pacientes de cistinosis. El proyecto ofrece **herramientas educativas y prácticas** para contribuir a la gestión de los pacientes adolescentes y adultos que conviven con las complicaciones multiorgánicas de la cistinosis.

Objetivo de las recomendaciones clínicas generales sobre cistinosis

Diseñadas por un comité director para proporcionar **consejos prácticos para mejorar los resultados clínicos** en adolescentes y adultos que conviven con las complicaciones multiorgánicas de la cistinosis.

Son complementarias a las directrices y documentos de consenso ya publicados (sin sustituirlos).



Introducción

Diseñadas para proporcionar consejos prácticos para mejorar los resultados clínicos en adolescentes y adultos que conviven con las complicaciones multiorgánicas de la cistinosis.

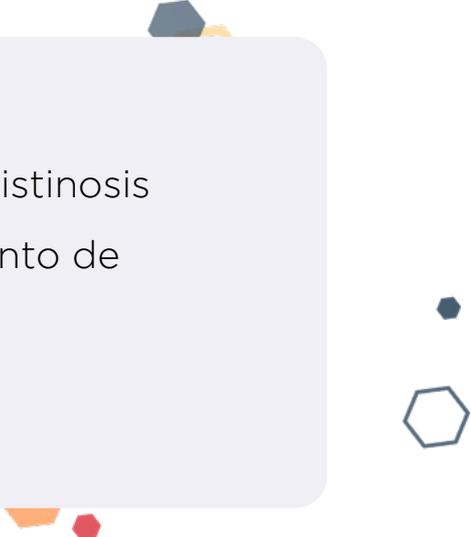
Las recomendaciones fueron elaboradas por un grupo de **médicos internacionales** con experiencia en el tratamiento de la cistinosis. Su objetivo es **apoyar** a los profesionales sanitarios, especializados o no, en sus **consultas médicas habituales** para el tratamiento de pacientes adultos y jóvenes con cistinosis;¹ para mayor brevedad se utiliza el término «adultos» para abarcar los dos grupos de edad.

Además de las recomendaciones específicas aquí descritas, todos los profesionales sanitarios que se ocupen de **adultos con cistinosis** deben **considerar** cada **caso particular** por separado. Favorecemos una transición meditada de los pacientes adolescentes a los servicios para adultos de manera oportuna.²

Hemos reunido una serie de recomendaciones respaldadas **por guías clínicas basadas en la evidencia** y datos adicionales publicados. Sin embargo, cuando falta evidencia proporcionamos asesoramiento a partir de la **opinión colectiva de los expertos**.

En la [página web](#) del proyecto encontrará una secuencia navegable que le ayudará a orientarse entre las recomendaciones clínicas.

1. Levchenko, E. et al. Expert guidance on the multidisciplinary management of cystinosis in adolescent and adult patients. *Clinical Kidney Journal*, 2022, vol. 15, no. 9, 1675-1684. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac099>. 2. Ariceta, G. et al. A coordinated transition model for patients with cystinosis: from pediatrics to adult care. *Nefrología* 36, 616-630 (2016).

- 
- Metodología
 - Asesoramiento clínico y recursos sobre la cistinosis
 - Consideraciones generales para el tratamiento de pacientes con cistinosis
 - Complicaciones multiorgánicas
 - Bienestar del paciente
- 

METODOLOGÍA

Las recomendaciones clínicas se han elaborado siguiendo un método de consenso cuasi Delphi¹ de la siguiente manera: Un comité director (SC) de seis expertos internacionales que tratan a pacientes con tubulopatías raras, como la cistinosis, se reunieron con Chiesi Farmaceutici y acordaron que era necesario revisar las directrices existentes para proporcionar asesoramiento práctico con el fin de mejorar los resultados clínicos de adolescentes y adultos que conviven con las complicaciones multiorgánicas de la cistinosis.²

El comité director elaboró una **lista de 15 cuestiones fundamentales** relacionadas con las estrategias prácticas para hacer avanzar el tratamiento de los pacientes con esta rara enfermedad.²

Un grupo adicional de ocho expertos internacionales (grupo de expertos) fue invitado a participar en el proceso respondiendo a las preguntas planteadas a través de una plataforma digital en línea. Cada participante pudo revisar todos los comentarios y aportar pruebas de apoyo publicadas en caso de que las hubiese. Las respuestas consolidadas obtenidas se resumieron en recomendaciones y fueron revisadas por el comité director. A continuación, se invitó al grupo de expertos a mostrar su acuerdo o desacuerdo con el borrador de recomendaciones clínicas y a votar sobre la redacción final de las recomendaciones clínicas. (A continuación puede verse el algoritmo del planteamiento adoptado paso a paso).²

En caso de haber desacuerdos en cuanto a la redacción, los miembros del comité director revisaron los comentarios y realizaron los cambios necesarios en la declaración para satisfacción de los miembros.²

Proceso paso a paso:²





Consejo

La gobernanza del CDSP está compuesta por un **comité director** de seis expertos internacionales en el tratamiento de la cistinosis u otras tubulopatías raras, que dirige el proyecto y fomenta los contenidos, y un **grupo de expertos**, de un número más amplio de expertos internacionales en la materia, que proporciona ayuda adicional sobre temas concretos, aporta datos y genera consensos sobre recomendaciones clínicas específicas.

Comité director:

Prof. Nicholas Webb (profesor de nefrología pediátrica, Reino Unido)
Dr.^a Aude Servais (especialista en nefrología y trasplantes, Francia)
Prof. Anibh Das (profesor de medicina metabólica pediátrica, Alemania)
Dr.^a Sally Hulton (asesora de nefrología pediátrica, Reino Unido)
Prof.^a Elena Levtchenko (profesora de pediatría, Bélgica)
Prof. Christoph Wanner (profesor de nefrología, Alemania)

Grupo de expertos:

Dr.^a Gema Ariceta (asesora de nefrología pediátrica, España)
Dr.^a Hong Liang (asesora de oftalmología, Francia)
Prof.^a Karin Lange (profesora de psicología médica, Alemania)
Prof. Francesco Emma (profesor de nefrología pediátrica, Italia)
Prof.^a Rezan Topaloglu (profesora de nefrología pediátrica, Turquía)
Dr.^a Rebecca Sberro-Soussan (asesora de nefrología de trasplantes, Francia)
Dr. David Game (asesor de nefrología adulta, Reino Unido)
Dr. Risto Lapatto (asesor de enfermedades metabólicas, Finlandia)



RECOMENDACIONES CLÍNICAS



Asesoramiento clínico y recursos sobre la cistinosis

Las directrices de KDIGO³ se siguen tanto a nivel internacional como en la mayoría de los países europeos. Sin embargo, advertimos que otras recomendaciones internacionales, directrices nacionales y otras fuentes también deben consultarse, como, por ejemplo:

- *Nephropathic cystinosis: an international consensus document*⁴
- *Specific guidelines for adult and adolescent patients*⁵
- *Specific recommendations for the management of bone disease*⁶



Consideraciones generales para el tratamiento de pacientes con cistinosis

La cistinosis es un trastorno multisistémico con unas tasas de incidencia globales registradas entre 1:115 000 y 1:260 000 nacimientos vivos en Francia, Dinamarca, Suecia, Alemania y Australia.^{7,8} Debido a su rareza, puede haber desconocimiento sobre las consecuencias a corto y largo plazo y el impacto multiorgánico de la enfermedad, incluso entre nefrólogos de adultos.

En nuestra opinión, un nefrólogo de adultos o un especialista en metabolismo experto en cistinosis debe asumir el mando y ser el coordinador médico principal del cuidado de estos pacientes, si puede ser en un centro de excelencia, donde haya un equipo sanitario multidisciplinario experimentado en el tratamiento de estos pacientes.² Esto garantizará que se controlen debidamente las estrategias prácticas del tratamiento, como los regímenes de dosificación, que incluyen el control de los niveles de cistina en los leucocitos, un mejor cumplimiento del tratamiento y la sensibilización sobre las consecuencias a largo plazo de la enfermedad en los diferentes sistemas orgánicos.^{5,8} Es posible que participen otras disciplinas sanitarias, como, por ejemplo, para proporcionar información y apoyo después del trasplante o para mejorar el cumplimiento del paciente a largo plazo. Sin embargo, señalamos que la estructura multidisciplinaria del equipo variará de un caso a otro, de un hospital a otro y de un país a otro.

Es importante garantizar que los adultos jóvenes con cistinosis pasen de la atención pediátrica a la adulta a través de un servicio formal de transición para garantizar los mejores resultados a largo plazo.⁹



Planteamiento multidisciplinario

Recomendamos que un responsable coordine la atención de los complejos problemas experimentados por los pacientes con cistinosis.² Puede tratarse de un nefrólogo o de un especialista en metabolismo. Es necesario que participen otros varios especialistas del equipo multidisciplinario en el cuidado de los pacientes adultos de cistinosis:^{2,5}

Nefrólogo

Recomendamos que un nefrólogo forme parte del tratamiento de esta enfermedad. La frecuencia de las revisiones variará según las necesidades del paciente, y pueden ser dos veces al año o más si hace falta.²

Especialista en metabolismo

Un especialista en metabolismo puede dirigir el cuidado de un paciente adulto de cistinosis junto con un nefrólogo,⁶ con especial atención a las funciones endocrinas, y es necesario realizar revisiones al menos una vez al año o con más frecuencia. Algunos de los expertos opinan que un especialista en metabolismo o un endocrinólogo debe realizar un seguimiento de los pacientes en relación con las funciones del tiroides y la diabetes;¹⁰ lo normal es una o dos veces al año según el centro o sistema sanitario.²

Oftalmólogo

Recomendamos que los pacientes de cistinosis acudan a revisión de oftalmología una vez al año o con más frecuencia si es necesario.²

Enfermero especializado en nefrología

Algunos expertos trabajan en estrecha colaboración con enfermeros especializados en nefrología y recomiendan que siempre estén presentes para coordinar, ayudar con las dudas de los pacientes y ofrecer apoyo.⁹ Sin embargo, sabemos que esta función no se ofrece en todos los centros y sistemas sanitarios.

Cardiólogo

Un cardiólogo debe realizar sus aportaciones según sea necesario en pacientes con enfermedad renal crónica.²

Neurólogo

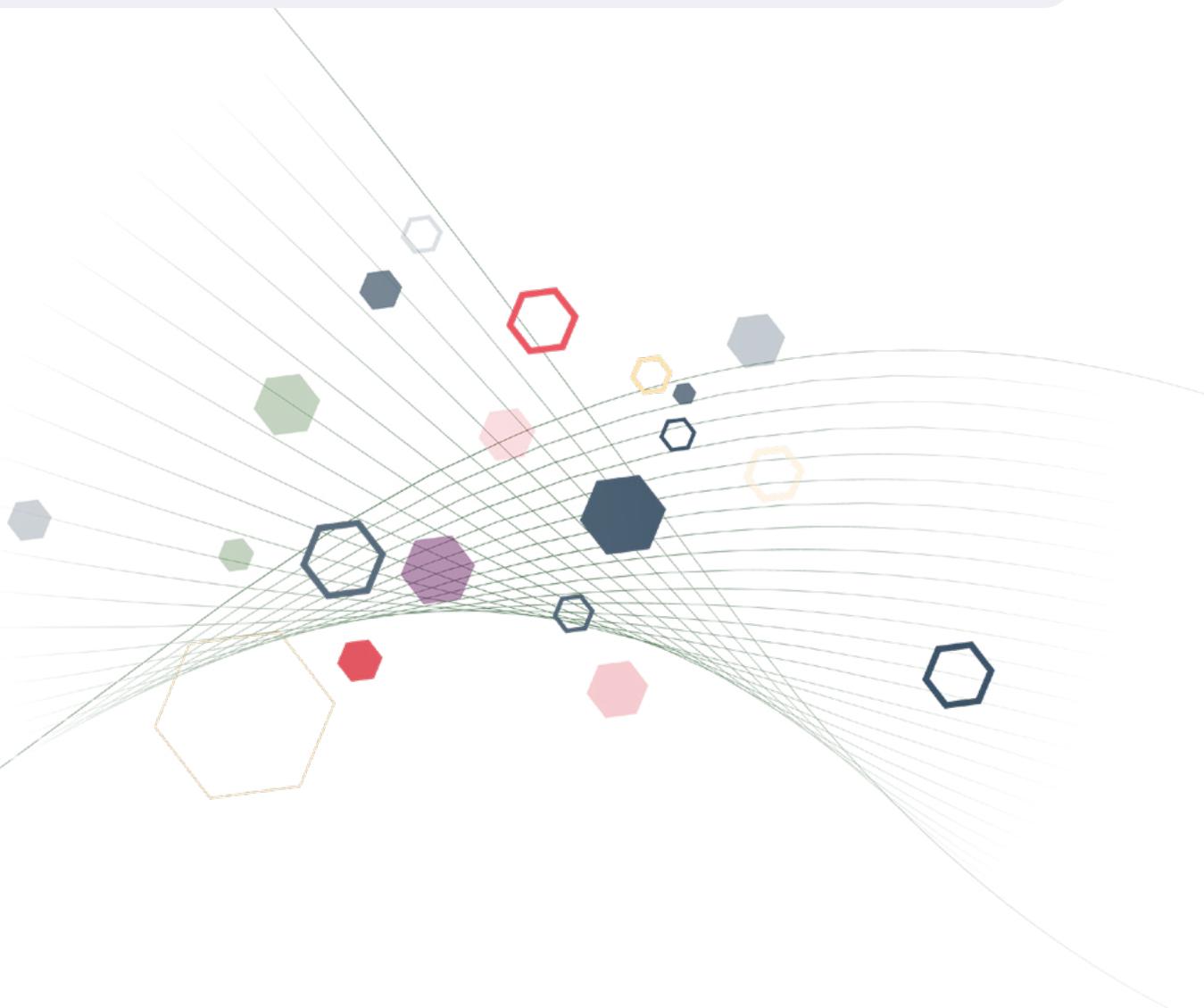
Recomendamos una visita anual para la evaluación clínica de los pacientes adultos, con exámenes clínicos adicionales según convenga.²

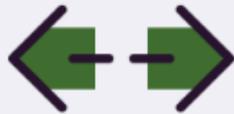
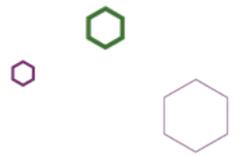
Paciente/familia/cuidadores

Los propios pacientes son fundamentales en las discusiones y también debe considerarse a los familiares, amigos y cuidadores parte del equipo para que participen en las discusiones y decisiones en relación con sus cuidados con el consentimiento del paciente.¹¹

Otros

Recomendamos que los pacientes también reciban ayuda dietética para evaluar su nutrición (especialmente si el paciente experimenta pérdida de peso, tiene diabetes mellitus o fallo renal).² Dado que aproximadamente el 30 % de los pacientes adultos tienen problemas respiratorios, puede ser necesaria la asistencia de un neumólogo.² También recomendamos un seguimiento de psicología, neurología y terapias del habla y lenguaje y ocupacional, y mantener al corriente a los servicios sociales.² Por último, es vital una buena comunicación y contacto entre el hospital local y el centro especializado, ya que es posible que los pacientes tengan que viajar largas distancias para acudir al centro especializado.





Complicaciones multiorgánicas



Impacto en la fertilidad y planificación familiar

Para pacientes de sexo femenino

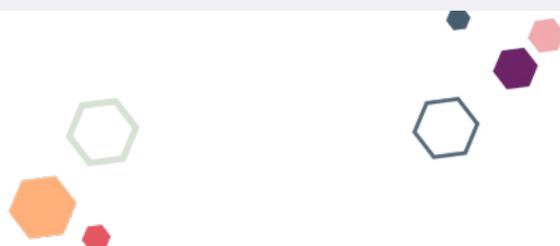
Debe advertirse a las pacientes de sexo femenino que la probabilidad de quedarse embarazadas, incluido el potencial de llegada a buen término del embarazo, depende de su salud renal.¹² En cualquier caso, las pacientes con cistinosis tienen la posibilidad de ser fértiles. También debe indicarse a las pacientes que deberán interrumpir la terapia de depleción de cistina cuando se confirme su embarazo para evitar que el feto esté expuesto a ella.¹² No hay datos sobre la relación entre las terapias de reducción de la cistina y la lactancia, por lo que estas deben evitarse durante la lactancia.¹² Por último, los consejos y consideraciones deben hacerse a medida de la paciente según sus funciones renales, de acuerdo con la enfermedad renal crónica convencional y el asesoramiento posterior al trasplante.

Para pacientes de sexo masculino

Los pacientes de sexo masculino deben saber que, aunque antes se consideraban infértiles, las técnicas de fertilización in vitro con inyección intracitoplasmática de espermatozoides puede ser una opción si desean tener hijos con su propio esperma.^{13,14} Además, algunos pueden tener la posibilidad de conservarlo en un banco de esperma.¹⁵ Recomendamos que esta opción se tenga en cuenta de manera temprana en determinados pacientes que quieran tener hijos.² El esperma puede obtenerse mediante una biopsia del testículo o del epidídimo o por eyaculación en el reducido grupo de pacientes que no tengan azoospermia.¹³ También recomendamos implicar a médicos de otras especialidades, como endocrinología, obstetricia y ginecología, para mayor asistencia y consejo.²



A partir de nuestra experiencia clínica, recomendamos que se ofrezcan apoyo y los siguientes consejos de planificación familiar a los pacientes de cistinosis que quieran tener hijos.²





Consideraciones sobre el riñón

A partir de las directrices actuales y las pruebas disponibles, recomendamos controlar la función renal y el progreso de la enfermedad según las circunstancias concretas del paciente.²⁻⁵ Aparte de controlar los niveles de cistina intraleucocitaria, recomendamos los siguientes requisitos específicos de monitorización para los diferentes pacientes según nuestra experiencia clínica:

1. Para pacientes con síndrome de Fanconi

Recomendamos el uso de suplementos de electrolitos adecuados para contrarrestar la acidosis, hipopotasemia, hipofosfatemia y carnitina, si es necesario. No recomendamos el uso de indometacina en adultos.^{2,3}

2. Para pacientes en diálisis

Los dos tipos de diálisis son adecuados dependiendo de la situación médica y social del paciente. Para los pacientes en hemodiálisis, recomendamos ajustar la ultrafiltración y los electrolitos del dializado según las necesidades concretas del paciente.²

Se aconseja ajustar la ultrafiltración y el control de los niveles de potasio y fósforo adaptando los suplementos según convenga. Recomendamos informar a estos pacientes de que un trasplante es la mejor opción de tratamiento si resulta viable.^{2,4}

3. Para pacientes antes del trasplante de riñón

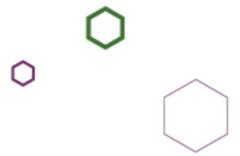
Aconsejamos seguir las recomendaciones actuales de KDIGO para antes de un trasplante para controlar la función renal en estos pacientes.^{2,16}

Para pacientes con enfermedad renal crónica antes del trasplante: sugerimos un atento control de la creatinina sérica para calcular los valores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (eGRF) para controlar la función renal. Es posible que la creatinina sérica no refleje correctamente las funciones del riñón en los pacientes con pérdida muscular. Para los pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ESRD), aconsejamos controlar atentamente los niveles de potasio y fósforo y adaptar los suplementos para controlar la acidosis y la hormona paratiroidea (PTH).²

4. Para pacientes después del trasplante de riñón

Aconsejamos seguir las recomendaciones actuales de KDIGO para después de los trasplantes¹⁶ con el fin de controlar la función renal con los niveles de cistina intraleucocitaria de estos pacientes. Debe prestarse mucha atención a la poliuria inmediatamente después del trasplante.²

Recomendamos empezar con el tratamiento de depleción de cistina (CDT) lo antes posible en cuanto el paciente pueda tomar medicamentos por vía oral. Es posible que hagan falta suplementos adicionales de electrolitos. También recomendamos encarecidamente educar a los pacientes de trasplantes sobre las ventajas a largo plazo de cumplir las terapias de depleción de cistina y los regímenes terapéuticos inmunosupresores.²



Sistema nervioso y aspectos neurocognitivos

A partir de nuestra experiencia clínica, recomendamos que se lleve a cabo una evaluación de rutina de la fuerza muscular distal, las funciones motrices y la memoria en cada visita del paciente junto con un diálogo orientado sobre posibles signos y síntomas neurológicos.²

Específicamente para el sistema nervioso central: recomendamos que se lleve a cabo un examen clínico y se investigue cualquier historial de dolor de cabeza, ya que puede observarse hipertensión intracraneal. También son necesarios exámenes oftalmológicos periódicos para descartar pseudotumores cerebrales.¹⁷ Debe investigarse la presencia de síndrome piramidal o cerebeloso, la bradiquinesia y otros elementos focales que sugieran un derrame. Debe emplearse la “*Mini-Mental State Examination*” (MMSE) para evaluar posibles defectos cognitivos. Puede realizarse una resonancia magnética del cerebro en busca de atrofas cerebrales, anomalías indicativas en la sustancia blanca o lesiones isquémicas; es posible que se observen calcificaciones por tomografía.^{2,5,17}

En el sistema nervioso periférico: recomendamos utilizar una escala de valoración para evaluar y controlar los signos y síntomas de enfermedades musculares crónicas.²

Para evaluar el impacto a nivel neurocognitivo: recomendamos emplear la MMSE para la evaluación neurocognitiva, especialmente si el paciente tiene quejas relevantes, por ejemplo, que afectan a su rendimiento académico o problemas visoespaciales o de comportamiento. Esta evaluación debe incluir al menos una valoración de la capacidad visoespacial, la coordinación visomotora y la evaluación de la memoria a corto plazo.^{2,18}

Se recomienda una consulta frecuente al equipo de neurología para destacar y recomendar la necesidad de una evaluación neurológica detallada y la realización de un seguimiento cuando corresponda. Pueden incluirse los siguientes análisis en detalle:

- Prueba de deglución¹⁹
- MMSE²⁰
- MFM²¹
- Prueba de marcha de seis minutos²²
- Resonancia magnética craneal²³
- ENMG²⁴

Sin embargo, somos conscientes de que la frecuencia de la evaluación neurológica variará de un centro a otro y de un país a otro.





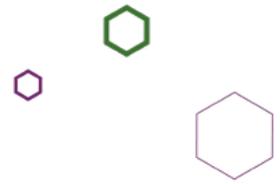
Complicaciones musculares

Es preciso motivar a realizar ejercicio con frecuencia, con acceso a fisioterapia, para ayudar frente al posible desgaste muscular y las deformidades óseas. Se ha hablado previamente del tratamiento específico de los efectos de la enfermedad ósea en los pacientes con cistinosis; incluye el tratamiento de reemplazo con fósforo, bicarbonato/citrato y vitamina D para el raquitismo y con hormona humana del crecimiento recombinante para la baja estatura.^{5,6} Además, a partir de nuestra experiencia clínica, aconsejamos que los profesionales sanitarios sigan las recomendaciones de los compañeros neurólogos y especialistas en el habla y el lenguaje cuando soliciten pruebas neurológicas como una electroneuromiografía y una videofluoroscopia de la deglución, y para determinar la frecuencia de la evaluación.^{2,5,24}

Además, a partir de nuestra experiencia clínica, aconsejamos que los profesionales sanitarios sigan las recomendaciones de los compañeros de neurología y habla y lenguaje a la hora de solicitar pruebas neurológicas como la electroneuromiografía (ENMG) o la videofluoroscopia para la deglución, y de determinar la frecuencia de la evaluación.^{2,5,24}

- Puede llevarse a cabo una electroneuromiografía:
 - Al comienzo de producirse los signos de debilidad y desgaste muscular²
 - Como parte de un examen neurológico²
 - No como parte de un seguimiento de rutina, sino para diferenciar las complicaciones de los músculos o los nervios periféricos^{2,24}
- Deglución:
 - La mejor manera de evaluar los problemas de deglución es mediante una prueba de deglución y una videofluoroscopia⁵
 - Puede emplearse la prueba de masticación y deglución de sólidos (TOMASS)¹⁹
 - Beber 100 ml de agua; medir el tiempo que se tarda en beber (¿se atraganta?)
 - Se ofrece una galleta (estándar de 5 cm²) y se pide al paciente que se la coma lo más rápido que pueda.
 - Después de comerla, se pide al paciente que diga su nombre (evaluación de la voz)
 - Análisis y puntuación: grabación, número de bocados, movimientos de masticación, movimientos de deglución, duración total del proceso
 - La videofluoroscopia proporciona una imagen en movimiento de la deglución en tiempo real⁵

Para realizar pruebas clínicas de musculatura, pueden utilizarse escalas de valoración (como la escala muscular del Medical Research Council [MRC]) para detectar debilidad y desgaste muscular distal.⁵ Como alternativa, puede utilizarse la escala de valoración de medición de las funciones motrices (MFM) o la prueba de marcha de seis minutos para controlar con precisión la gravedad y la progresión de las funciones motrices en la enfermedad neuromuscular.^{21,22}



También puede llevarse a cabo una electroneuromiografía para controlar el síndrome miogénico. No recomendamos una evaluación de rutina de la creatina quinasa en suero ni biopsias periódicas como parte del seguimiento neuromuscular habitual. Las biopsias musculares no deben llevarse a cabo en todos los pacientes, ya que son invasivas y solo deben realizarse en casos excepcionales por motivos específicos.²

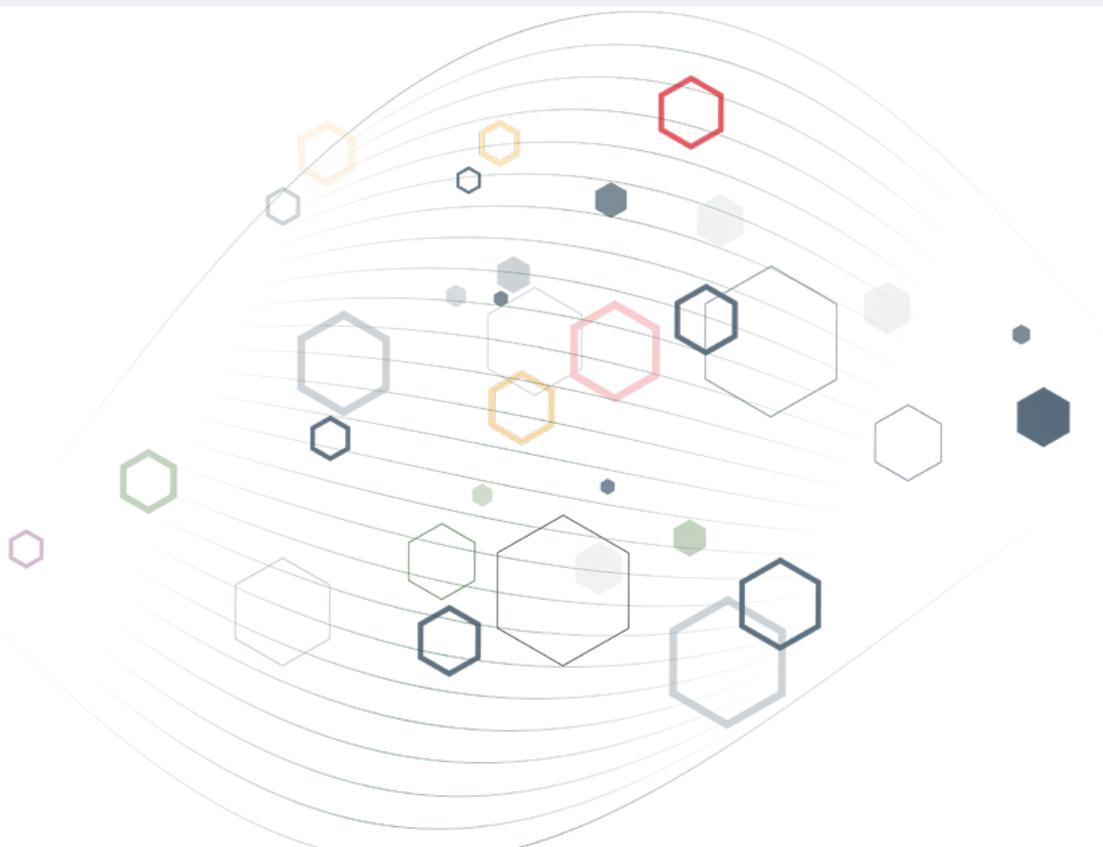
Normalmente, los signos/síntomas de la aparición de complicaciones musculares en la cistinosis son la debilidad y el desgaste muscular en las extremidades superiores e inferiores. Las dificultades para deglutir y las disfunciones orales suelen aparecer más tarde.⁸ El seguimiento del paciente de las complicaciones musculares es exclusivamente clínico.²

Dado que la naturaleza de las lesiones histológicas ya es conocida en la cistinosis (debido a la miopatía vacuolar), no tiene mucho valor obtener dicha información histológica del paciente. No recomendamos llevar a cabo biopsias musculares durante los seguimientos de rutina de los pacientes.²

Recomendamos efectuar una electroneuromiografía al comienzo. El paciente debe someterse a seguimientos clínicos periódicos una vez al año.²

Durante la redacción del historial de cada paciente, recomendamos evaluar las dificultades puestas de manifiesto por el paciente con la masticación, la aspiración, la disfagia, el exceso de saliva, la pérdida de peso, la larga duración de las comidas y los síntomas respiratorios, incluidas las infecciones.²

A partir del historial registrado, sugerimos pruebas específicas como la videofluoroscopia de la deglución, si es posible (lo ideal), o una evaluación endoscópica por fibra óptica de la deglución.²





Oftalmología

A partir de nuestra experiencia clínica, recomendamos que los profesionales sanitarios trabajen con un oftalmólogo, a poder ser experimentado con la cistinosis, para controlar el impacto de la enfermedad en todas las estructuras oculares.² La frecuencia de la evaluación ocular debe personalizarse acorde con las necesidades del paciente y el estado de sus ojos; lo normal es una vez cada seis meses o un año, pero puede ser también cada tres meses de manera ocasional.²⁵



Sugerimos que el análisis oftalmológico incluya un examen de los ojos con imágenes digitales de una lámpara de hendidura y una fotografía del fondo del ojo, como mínimo, para que se puedan comprobar los cambios con el tiempo.² El examen oftalmológico completo debe incluir los segmentos anteriores y posteriores, combinado con exámenes complementarios (como una tomografía de coherencia óptica [OCT] de los segmentos anterior y posterior) o del campo visual si es necesario.²⁵

Para el segmento anterior:

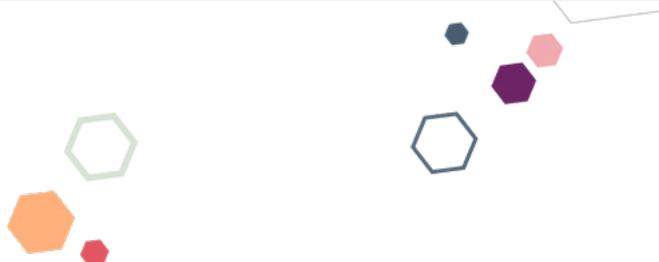
La evaluación debe incluir fotofobia, prueba de agudeza visual, examen con lámpara de hendidura en busca de depósitos corneales, neovascularización o queratopatía y presión intraocular (IOP).²⁵

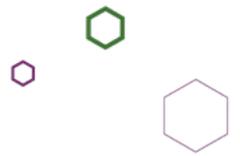
Para el segmento posterior:

A pesar de los síntomas de fotofobia, se aconseja una fundoscopia en dilatación para investigar los cristales, especialmente en la superficie de la retina, la despigmentación, las alteraciones del epitelio pigmentado y los vasos afectados.²

Somos conscientes de que, aunque la microscopía confocal in vivo es una mejor técnica de toma de imágenes, no suele estar disponible fuera de los centros especializados.² Sin embargo, muchos centros oftalmológicos están equipados con OCT del segmento anterior para evaluar el alcance de la infiltración de cristales en la córnea. Por último, los cambios en la clasificación de la cistinosis de la córnea (escala de Gahl) y de la fotofobia pueden ser útiles para controlar el cumplimiento por parte del paciente del régimen del colirio de cisteamina.^{26,27}

Si hay quejas frecuentes sobre sequedad ocular, esto puede aliviarse con gotas hidratantes.





Aspectos cardiorrespiratorios

Recomendamos seguir las directrices actuales para que se examinen las funciones cardíacas y respiratorias de los pacientes en diálisis o que se han sometido a un trasplante en todos los pacientes de cistinosis, tanto sintomática como asintomática.^{2,5} Es necesario un control de la tensión, ya que muchos pacientes se vuelven hipertensos con el tiempo.⁵

Dado que es muy probable que haya complicaciones en los músculos intervertebrales con la cistinosis, recomendamos pruebas de espirometría y derivación a un especialista si se observa disnea o enfermedad pulmonar obstructiva.²



Aspectos endocrinos

En nuestra experiencia clínica, el hipotiroidismo es el trastorno endocrino más común que se halla en los pacientes con cistinosis.^{2,5} La diabetes mellitus también es frecuente en los pacientes adultos, especialmente después de los trasplantes, y también es posible encontrar hipogonadismo, especialmente en los pacientes varones.⁵

Aconsejamos controlar y tratar los trastornos endocrinos de la siguiente manera:

Hipotiroidismo^{2,5}

- Común en adultos
- Comprobar cada seis meses desde una edad temprana mediante el uso de pruebas de la función tiroidea con tiroxina total (FT3, T4) y tirotropina (TSH).
- Es posible que sea necesaria una suplementación tiroidea

Diabetes mellitus^{2,5}

- Común en adultos, especialmente después de los trasplantes
- Los niveles de azúcar deben comprobarse en todas las visitas, a poder ser cada 3-6 meses; es posible que sea necesario alterar los regímenes inmunosupresores basados en inhibidores de la calcineurina (CNI) en los pacientes de trasplantes o para iniciar la terapia de insulina





Hipogonadismo^{2,5}

- El hipogonadismo es un problema importante, especialmente en los varones adolescentes, y es preciso asesorar debidamente a los pacientes sobre la fertilidad.
- Puede utilizarse una terapia de reemplazo de la testosterona para restablecer los caracteres sexuales secundarios en los varones adolescentes, y durante un tiempo limitado en algunos pacientes para mejorar el crecimiento y la altura final (de acuerdo con asesoramiento experto).
- Es importante comprobar periódicamente si es necesaria la terapia de reemplazo de la testosterona en los varones, como en caso de que se retrase la pubertad. Si conviene, puede plantearse conservar esperma en un banco.



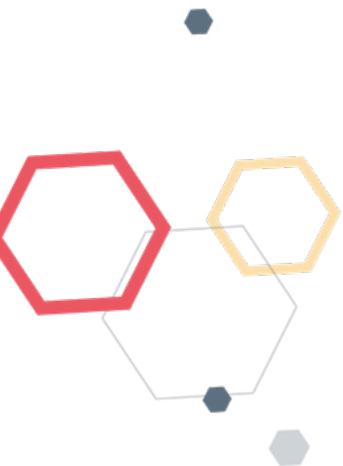
Complicaciones gastrointestinales y hepáticas

Dado que estas complicaciones son menos comunes en los pacientes adultos de cistinosis, recomendamos que realizar pruebas anuales de la función hepática (LFT), además de la amilasa y los enzimas hepáticos, es suficiente para controlar los síntomas gastrointestinales y hepáticos.^{2,28}



Si se detecta hepatomegalia o esplenomegalia, sugerimos llevar a cabo una ecografía junto con las LFT en colaboración con los compañeros de digestivo.²

También somos conscientes de que muchos de los efectos secundarios gastrointestinales, como la acidez, pueden estar relacionados con el tratamiento que debe tomar el paciente, como la terapia de depleción de cistina (CDT) o los suplementos de citrato/bicarbonato de potasio.²





Dermatología

Aconsejamos realizar un examen anual de la piel, especialmente en los pacientes que hayan pasado por un trasplante.² El examen de la piel puede ser fácilmente realizado en una visita ambulatoria. También sabemos que los cambios específicos de la cistinosis, como las estrías en la piel o inflamación de tipo molusco (lesiones moradas en la rodilla o en el codo) son el primer signo de una sobredosis en la terapia de depleción de cistina (CDT) y precisan de una atención inmediata que no puede esperar a la siguiente revisión anual.^{2,8}

El uso de crema solar con al menos un factor de protección (SPF) 50, como parte de la estrategia de protección frente al sol, es especialmente importante para los pacientes después del trasplante renal.²⁹ Sin embargo, recomendamos el uso de cremas solares de protección elevada como medida preventiva frente al cáncer de piel en todos los pacientes con cistinosis.²



Cuidado dental

En nuestra opinión clínica, la salud dental se ve afectada en los pacientes con cistinosis, de modo que recomendamos una higiene bucal meticulosa de manera periódica y revisiones dentales en todos los pacientes.²

Los defectos en el esmalte y las caries son problemas comunes debido a la acidosis relacionada con la enfermedad, el raquitismo y el impacto de la enfermedad renal crónica en los huesos, así como las elevadas dosis de los suplementos de potasio, citrato y bicarbonato que necesitan los pacientes.³⁰



Bienestar del paciente



Calidad de vida y aspectos psicológicos

En nuestra experiencia clínica, los pacientes con una enfermedad rara, crónica y grave, como la cistinosis, deben recibir un tratamiento clínico desde el punto de vista de un equipo multidisciplinario y una estrategia de apoyo psicológico y psicosocial polifacética. Esto debe coordinarse a través del responsable de los cuidados clínicos, como el nefrólogo de adultos.² 

Algunos pacientes cuentan con grupos de apoyo para pacientes, pero es posible que otros prefieran los foros de internet, especialmente si tienen que viajar largas distancias a centros especializados. La familia del paciente y sus redes de apoyo también deben implicarse siempre que sea posible.

A partir de experiencias con enfermedades más comunes, como la diabetes de tipo 1, diversos planteamientos pueden apoyar la adherencia al tratamiento de los pacientes y la calidad de vida.³¹

Los principales elementos son:

- Un planteamiento de equipo multidisciplinario, en el que todos los miembros están familiarizados con todos los aspectos de la enfermedad
- Establecimiento y seguimiento de objetivos comunes, y buena comunicación
- Diálogo con los amigos y parientes de los pacientes, con educación continua y apoyo psicológico
- Disponibilidad de grupos de pacientes
- Apoyo psicológico específico para hacer frente a todos los aspectos relacionados con la medicación, halitosis, complicaciones tempranas, riesgos a largo plazo, integración psicosocial, ansiedad, depresión, desgaste, estigmatización, anomalías sistémicas de aparición tardía, trabajo, pareja, seguro, temas legales y discapacidades a largo plazo.

Los miembros del equipo psicosocial deben contar con formación y experiencia en el cuidado y asistencia de pacientes con enfermedades crónicas graves. Además, deben comprender bien la terapia actual y su impacto en la vida diaria.² 



Hay varias pruebas de valoración disponibles para controlar el bienestar psicológico de los pacientes con una enfermedad crónica. Muchas de ellas se han traducido a diferentes idiomas:

- Entrevistas motivacionales³²
- Valoración del bienestar, la depresión y la ansiedad³³⁻³⁵
- Valoración de la calidad de vida según la enfermedad³⁶
- Valoración de la calidad de vida general³⁷

Se sabe que la cistinosis afecta a varios aspectos psicosociales de los pacientes:

- Gran prevalencia de la depresión y la ansiedad³⁸
- Estigmatización debido a la baja estatura y la halitosis, que provoca ansiedad social y poca inclusión³⁸
- Dificultades para resolver tareas del desarrollo típicas de adultos jóvenes (dejar la casa de los padres, autonomía, independencia financiera, establecer relaciones, etc.)³⁸

Todos estos factores pueden tener un impacto negativo en el cumplimiento de la terapia y en la calidad de vida de los pacientes.^{11,38}

Hay muchos recursos útiles para apoyar a los pacientes adultos con cistinosis: 

- Educación sobre los aspectos prácticos de la terapia en la vida diaria (no charlas científicas, sino intercambio de experiencias y formación de aptitudes, como, por ejemplo, cómo hablar sobre la enfermedad, los efectos secundarios de la medicación, recordatorios de la medicación, autonomía de los padres, universidad, vida profesional, derechos legales, cómo tomar decisiones informadas sobre sus cuidados, etc.)¹¹
- Programa de transición estructurada³⁹
- Valoración periódica de si hay mala calidad de vida o poco bienestar. (Cuestionario sobre la salud del paciente [PHQ]; escala hospitalaria de ansiedad y depresión [HADS] o índice del bienestar de la Organización Mundial de la Salud-5 [WHO-5]);³³⁻³⁵ aunque todavía no se ha elaborado ningún cuestionario específico para la enfermedad (cistinosis)
- Apoyo psicológico sobre cómo lidiar con el sufrimiento, la ansiedad y la depresión en relación con la enfermedad, dependencia de la asistencia, ideas sobre integración social y profesional³⁸
- Intercambio de experiencias en sitios web, chats para pacientes, aunque no todas las personas con cistinosis quieren participar en esta comunidad²
- Capacitación del paciente a través de comunicación centrada en él (entrevistas motivacionales), con posibilidad de intervenciones por internet.⁴⁰

La información escrita para pacientes y los recursos de <https://cystinosis.org/> son muy útiles y motivadores. Asimismo, la red europea sobre la cistinosis, <http://cystinosis-europe.eu>, puede remitir a los pacientes información dentro de sus propios países.





Dieta y estilo de vida

En nuestra experiencia clínica, los pacientes de cistinosis suelen tener poco apetito, por lo que no hacen falta restricciones a menos que el paciente tenga diabetes mellitus, enfermedad renal crónica o enfermedad renal en estado terminal, en cuyo caso deberán seguirse las directrices correspondientes. La dieta y el estilo de vida también son muy importantes para los pacientes con trasplantes, incluido el ejercicio físico habitual.⁴¹

Es importante tener una buena relación con los pacientes y hablar con ellos abiertamente sobre cómo su dieta y estilo de vida afecta a sus resultados a largo plazo. Recomendamos acentuar la importancia de una dieta equilibrada para el paciente en todas las consultas, con una óptima nutrición e hidratación (vinculándola a los resultados de los análisis de sangre).^{2,4}

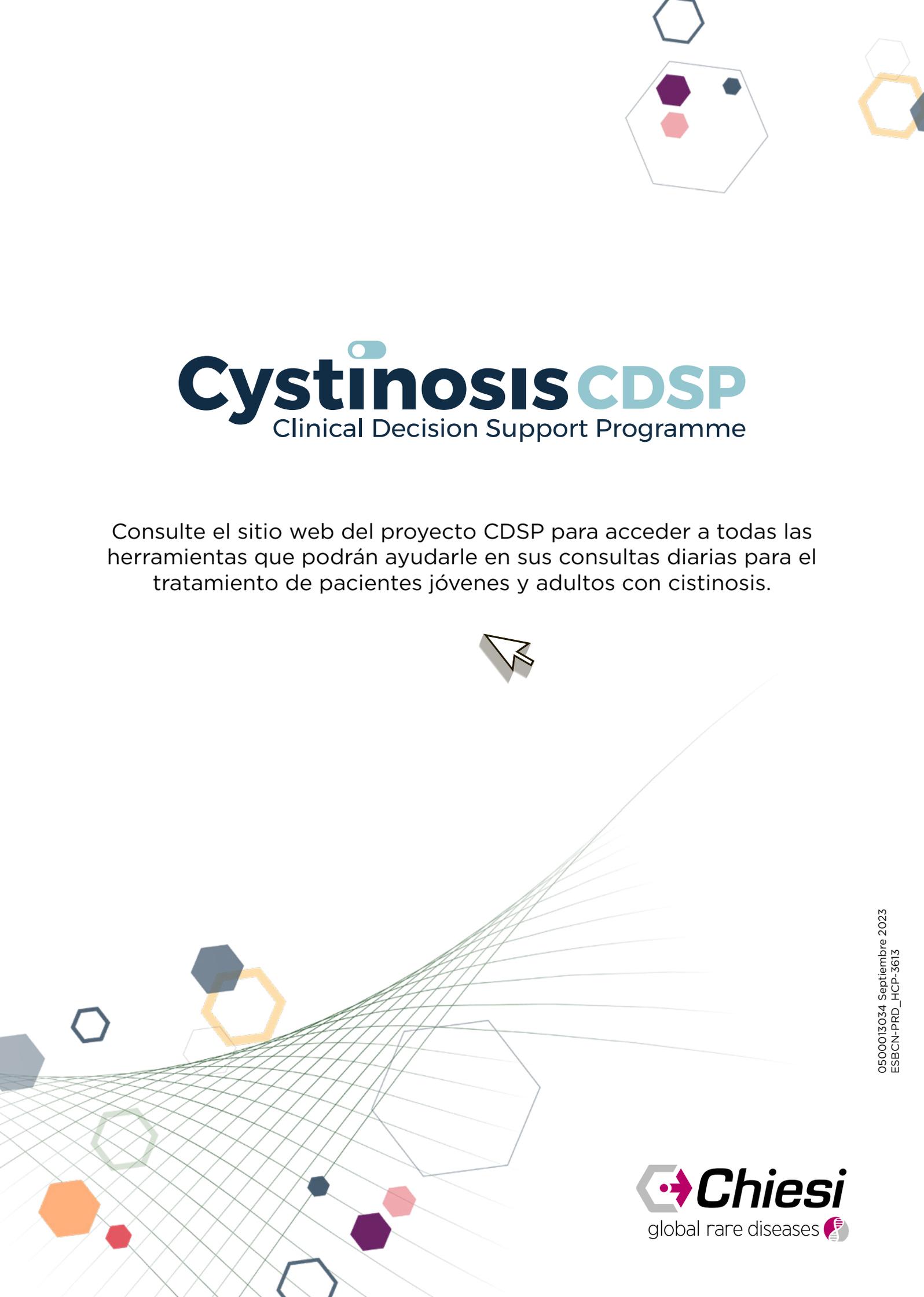
Aconsejamos que se faciliten consejos dietéticos y tratamiento en colaboración con un dietista especializado cuando sea necesario.^{2,5} Si se detecta o sospecha de algún problema, debe animarse a los pacientes a que hablen de su historial alimentario en todas las visitas y que se controle su dieta con pruebas de laboratorio. Deben definirse objetivos comunes y deben reconocerse los esfuerzos del paciente en dichas visitas.



Bibliografía

1. Hasson, F., Keeney, S. & Mckenna, H. Research guidelines for the Delphi Survey Technique. *Journal of advanced nursing* 32, 1008-15 (2000).
2. Levtchenko, E. *et al.* Expert guidance on the multidisciplinary management of cystinosis in adolescent and adult patients. *Clinical Kidney Journal*, 2022, vol. 15, no. 9, 1675-1684. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac099>.
3. Langman, C. B. *et al.* Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a 'Kidney Disease: Improving Global Outcomes' (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 89, 1192-1203 (2016).
4. Emma, F. *et al.* Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* 29 Suppl 4, iv87-94 (2014).
5. Ariceta, G. *et al.* Cistinosis en pacientes adolescentes y adultos: Recomendaciones para la atención integral de la cistinosis. *Nefrología* 35, 304-321 (2015).
6. Hohenfellner, K. *et al.* Management of bone disease in cystinosis: Statement from an international conference. *J Inherit Metab Dis* 42,1019-1029 (2019).
7. Ariceta, G., Giordano, V. & Santos, F. Effects of long-term cysteamine treatment in patients with cystinosis. *Pediatr Nephrol* 34, 571-578 (2019).
8. Elmonem, M. A. *et al.* Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis* 11, 47 (2016).
9. Ariceta, G. *et al.* Transición coordinada del paciente con cistinosis desde la medicina pediátrica a la medicina del adulto. *Nefrología* 36, 616-630 (2016).
10. Vantyghem, MC *et al.* Endocrine manifestations related to inherited metabolic disease in adults. *Orphanet J Rare Dis* 7, 11 (2012).
11. Doyle, M. & Werner-Lin, A. Family Strategies for Living with Rare Disease: The Experience of Cystinosis. *Journal of the Society for Social Work and Research* 7, 547-567 (2016).
12. Blakey, H., Proudfoot-Jones, J., Knox, E. & Lipkin, G. Pregnancy in women with cystinosis. *Clinical kidney journal* 12, 855-858 (2019).
13. Besouw, M. T. P., Kremer, J. A. M., Janssen, M. C. H. & Levtchenko, E. N. Fertility status in male cystinosis patients treated withcysteamine. *Fertil Steril* 93, 1880-1883 (2010).
14. Veys, K. R. *et al.* First Successful Conception Induced by a Male Cystinosis Patient. *JIMD Rep* 38, 1-6 (2018).
15. Rohayem, J. *et al.* Testicular function in males with infantile nephropathic cystinosis. *Hum Reprod* 36, 1191-1204 (2021).
16. Chadban, S. J. *et al.* KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for KidneyTransplantation. *Transplantation* 104, S11-S103 (2020).
17. Behdad, B., Bagheri, A., Tavakoli, M. & Pakravan, M. Association of Nephropathic Cystinosis and Pseudotumor Cerebri with Bilateral Duane Syndrome Type I. *Neuroophthalmology* 38, 74-77 (2014).
18. Besouw, M. T. P. *et al.* Neurocognitive functioning in school-aged cystinosis patients. *J Inherit Metab Dis* 33, 787-793 (2010).
19. Huckabee, M.-L. *et al.* The Test of Masticating and Swallowing Solids (TOMASS): reliability, validity and international normative data. *International Journal of Language & Communication Disorders* 53, 144-156 (2018).
20. Myrberg, K., Hydén, L.-C. & Samuelsson, C. The mini-mental state examination (MMSE) from a language perspective: an analysis of test interaction. *Clin Linguist Phon* 34, 652-670 (2020).
21. de Lattre, C. *et al.* Motor function measure: validation of a short form for young children with neuromuscular diseases. *Arch Phys Med Rehabil* 94, 2218-2226 (2013).

22. Enright, P. L. The six-minute walk test. *Respir Care* 48, 783-785 (2003).
23. Trauner, D. A. *et al.* Neurological impairment in nephropathic cystinosis: motor coordination deficits. *Pediatr Nephrol* 25, 2061-2066 (2010).
24. Mansukhani, K. A. & Doshi, B. H. Interpretation of electroneuromyographic studies in diseases of neuromuscular junction and myopathies. *Neurol India* 56, 339-347 (2008).
25. Pinxten, A.-M. *et al.* Clinical Practice: A Proposed Standardized Ophthalmological Assessment for Patients with Cystinosis. *Ophthalmol Ther* 6, 93-104 (2017).
26. Liang, H., Baudouin, C., Tahiri Joutei Hassani, R., Brignole-Baudouin, F. & Labbe, A. Photophobia and corneal crystal density in nephropathic cystinosis: an in vivo confocal microscopy and anterior-segment optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56, 3218-3225 (2015).
27. Gahl, W. A., Kuehl, E. M., Iwata, F., Lindblad, A. & Kaiser-Kupfer, M. I. Corneal Crystals in Nephropathic Cystinosis: Natural History and Treatment with Cysteamine Eyedrops. *Molecular Genetics and Metabolism* 71, 100-120 (2000).
28. Topaloglu, R. *et al.* Cystinosis beyond kidneys: gastrointestinal system and muscle involvement. *BMC Gastroenterology* 20, 242 (2020).
29. Ulrich, C., Degen, A., Patel, M. J. & Stockfleth, E. Sunscreens in organ transplant patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 23, 1805-1808 (2008).
30. Bassim, C. *et al.* Craniofacial and Dental Findings in Cystinosis. *Oral Dis* 16, 488-495 (2010).
31. Cameron, F. *et al.* Lessons from the Hvidoere International Study Group on childhood diabetes: be dogmatic about outcome and flexible in approach. *Pediatric diabetes* (2013) doi:10.1111/pedi.12036.
32. Schaefer, M. R. & Kavookjian, J. The impact of motivational interviewing on adherence and symptom severity in adolescents and young adults with chronic illness: A systematic review. *Patient Education and Counseling* 100, 2190-2199 (2017).
33. Ford, J., Thomas, F., Byng, R. & McCabe, R. Use of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) in Practice: Interactions between patients and physicians. *Qual Health Res* 30, 2146-2159 (2020).
34. Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS) (<https://www.svri.org/sites/default/files/attachments/2016-01-13/HADS.pdf> - último acceso: julio 2021).
35. Sitio web del WHO-5 (<https://www.psykiatri-regionh.dk/who-5/Pages/default.aspx> - último acceso: julio 2021).
36. Ware, J. E., Gandek, B. & Allison, J. The Validity of Disease-specific Quality of Life Attributions Among Adults with Multiple Chronic Conditions. *Int J Stat Med Res* 5, 17-40 (2016).
37. Németh, G. Health related quality of life outcome instruments. *Eur Spine J* 15 Suppl 1, S44-51 (2006).
38. Beinart, N., Hackett, R. A., Graham, C. D., Weinman, J. & Ostermann, M. Mood and illness experiences of adults with cystinosis. *Ren Fail* 37, 835-839 (2015).
39. Cameron, F. J., Garvey, K., Hood, K. K., Acerini, C. L. & Codner, E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes in adolescence. *Pediatric Diabetes* 19, 250-261 (2018).
40. Lansing, A. H., Stanger, C., Budney, A., Christiano, A. S. & Casella, S. J. Pilot Study of a Web-Delivered Multicomponent Intervention for Rural Teens with Poorly Controlled Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Research* 2016, e7485613 (2016).
41. Bellizzi, V., Cupisti, A., Capitanini, A., Calella, P. & D'Alessandro, C. *Physical Activity and Renal Transplantation*. *KBR* 39, 212-219 (2014).



Cystinosis CDSP

Clinical Decision Support Programme

Consulte el sitio web del proyecto CDSP para acceder a todas las herramientas que podrán ayudarle en sus consultas diarias para el tratamiento de pacientes jóvenes y adultos con cistinosis.

