

CUANDO LOS CÁLCULOS RENALES PUEDEN SER UN SIGNO DE ALGO MÁS GRAVE^{1,2}



Hiperoxaluria primaria de tipo 1 (HP1): una enfermedad metabólica asociada a litiasis con consecuencias potencialmente devastadoras.²⁻⁴

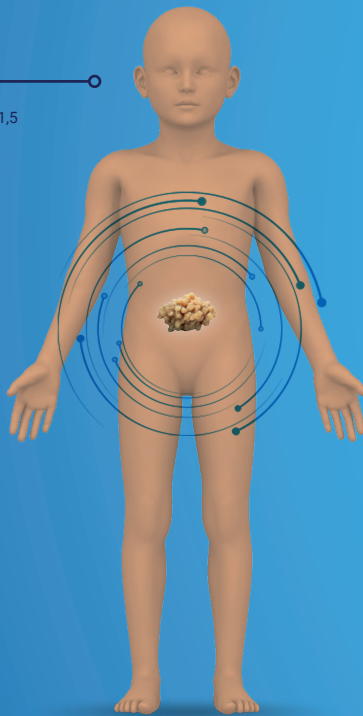
 **Alylam**[®]
PHARMACEUTICALS

Cuando los pacientes presentan cálculos renales, la causa puede ser una enfermedad metabólica^{1,2}

CUALQUIER PRESENTACIÓN INUSUAL ENTRE LOS PACIENTES CON CÁLCULOS RENALES MERECE UN EXAMEN MÁS EXHAUSTIVO:¹

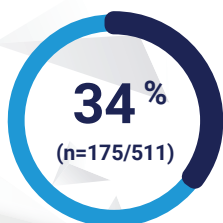
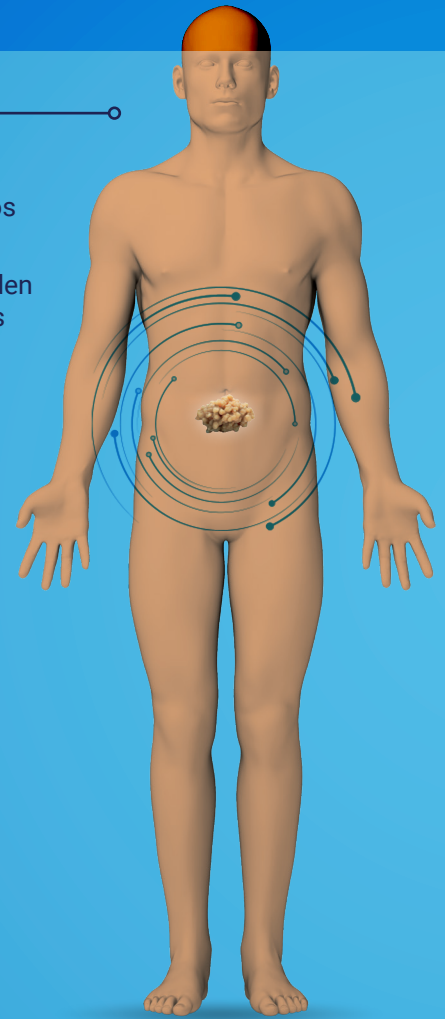
NIÑOS O ADOLESCENTES

- Cualquier cálculo^{1,5}
- Antecedentes familiares de litiasis¹

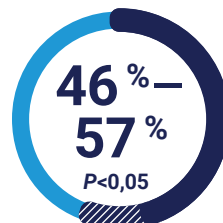


ADULTOS

- Cálculos recurrentes¹
- Múltiples cálculos o cálculos bilaterales¹
- De media, los cálculos pueden ser mayores, como cálculos coraliformes^{1,6-9}
- Antecedentes familiares de cálculos¹
- Composición bioquímica (p. ej., alta proporción de oxalato cálcico monohidrato, cistina, xantina, ácido úrico)^{1,10}



de los cálculos pediátricos pueden estar relacionados con una **enfermedad metabólica**¹¹



es la **heredabilidad del riesgo de formación de cálculos renales**^{*,12}

*Estimación a partir de estudios en gemelos.¹²

Casi el 100 % de los niños y el 10 % de los adultos que reciben un tratamiento renal sustitutivo presentan una enfermedad renal hereditaria¹³

Otros signos clínicos adicionales de alarma podrían indicar la presencia de una enfermedad sistémica que genere cálculos:^{1,3,14-16}

- Anomalías en el análisis bioquímico de orina de 24 horas (p. ej., oxalato elevado, citrato bajo, hipermagnesemia, hipercalcemia, glicolato elevado)^{3,14-16}
- Insuficiencia renal^{1,3}
- Enfermedad renal en fase terminal (ERT)^{1,3}
- Nefrocalcinosis^{1,3}
- Retraso del crecimiento (bebés)^{1,3}
- Disfunción tubular y manifestaciones relacionadas (mayoritariamente en niños) (déficit de crecimiento, poliuria, trastornos óseos)¹
- Manifestaciones extrarrenales (mayoritariamente en niños) (defectos de audición neurosensitivos, anomalías oculares, trastornos neurológicos)¹



Pruebas genéticas: Las pruebas genéticas pueden identificar una mutación asociada a la formación de cálculos renales.^{1,14}

EJEMPLOS DE ENFERMEDADES METABÓLICAS ASOCIADAS A LITIASIS^{1,10,17}

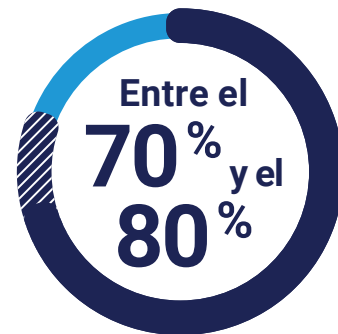
Hiperoxaluria primaria	Cistinuria
Hipercalciuria absortiva	Xantinuria
Enfermedad de Dent	Hipouricemia renal
Hipomagnesemia renal	Acidosis tubular renal distal

La litiasis renal es la manifestación clínica que con más frecuencia conduce a un diagnóstico de hiperoxaluria primaria de tipo 1 (HP1)¹⁸

thinkPH1

HP1: una enfermedad genética progresiva y potencialmente mortal que a menudo se presenta con cálculos renales²⁻⁴

Las hiperoxalurias primarias (HP) son un grupo de enfermedades genéticas que causan una hiperproducción de oxalato en el hígado⁴



de los casos de HP son del tipo más grave: HP1^{2,4,19}

Aunque el daño renal es la principal consecuencia, la causa de la HP1 es un defecto genético en el hígado^{3,4}

- La HP1 está causada por mutaciones en el gen *AGXT*, que ocasionan la disfunción de la enzima hepática alanina:glioxilato aminotransferasa^{4,20}
 - En ausencia de una AGT funcional, el glioxilato, fabricado por otra enzima hepática, la glicolato oxidasa (GO), se convierte en oxalato³
- Uno de los aspectos más devastadores de la HP1 es que se traduce en un deterioro progresivo de la función renal, que a menudo acaba en ERT^{2,4}
 - Además, existe el posible riesgo de oxalosis sistémica⁴



La HP1 se da con poca frecuencia y afecta aproximadamente a entre **1 Y 3 PERSONAS POR MILLÓN EN EUROPA Y NORTEAMÉRICA**, con una mayor prevalencia en Oriente Medio y el Norte de África^{4,21}

Con independencia del estado renal, puede producirse súbitamente un deterioro brusco, incluso con enfermedad previamente estable^{9,22}

Las manifestaciones clínicas de la HP1 son heterogéneas^{2,3}

- Las manifestaciones clínicas pueden presentarse a cualquier edad³
- En los pacientes con HP1 con genotipos idénticos, e incluso miembros de la misma familia, la enfermedad puede tener diferentes presentaciones y un ritmo diferente de progresión²

LOS PACIENTES CON HP1 PUEDEN PRESENTAR UNA O MÁS DE LAS SIGUIENTES MANIFESTACIONES CLÍNICAS:



Urolitiasis recurrente²



Cálculos renales en niños³



Nefrocalcinosis^{2,4,20}



Retraso del crecimiento en la infancia³



Deterioro progresivo de la función renal de causa desconocida que con frecuencia progresa hasta ERT^{2,4,20}



Antecedentes familiares de cálculos²⁰



Aunque los cálculos renales son la manifestación clínica más frecuente, puede haber pacientes con HP1 que no los presenten^{8,23}

La HP1 se define por el deterioro progresivo de la función renal con una progresión definitiva hacia ERT, aunque el ritmo es variable^{3,8,24}

- En algunos casos, la función renal puede deteriorarse tras un único episodio de deshidratación debido a una enfermedad aguda o una actividad física intensa^{9,20,22,24-26}
 - Esto puede ocurrir incluso en pacientes con enfermedad previamente estable²²

La hiperproducción continua de oxalato puede causar un daño progresivo en los riñones y otros órganos⁸

La HP1 es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *AGXT*^{3,4}

- Las mutaciones en el gen *AGXT* causan la alteración de la vía de la enzima hepática AGT, que normalmente participa en el procesamiento del glioxilato^{3,4}
- La hiperproducción de oxalato es resultado directo del procesamiento alterado del glioxilato por la AGT³



EN LA HP1, A LA HIPERPRODUCCIÓN DE OXALATO LE SIGUE LA FORMACIÓN DE CRISTALES^{3,8}



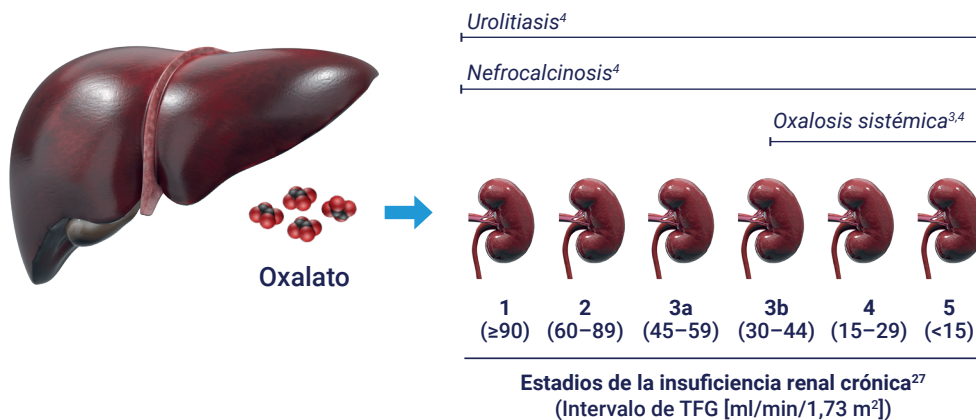
El oxalato se combina con el calcio, creando cristales de oxalato cálcico en los riñones.³

Estos cristales se adhieren a los tejidos renales, donde pueden juntarse para formar cálculos renales o causar nefrocalcinosis.⁸

La HP1 puede ser mortal, con frecuencia a causa de las complicaciones de la ERT o la oxalosis sistémica^{3,8}

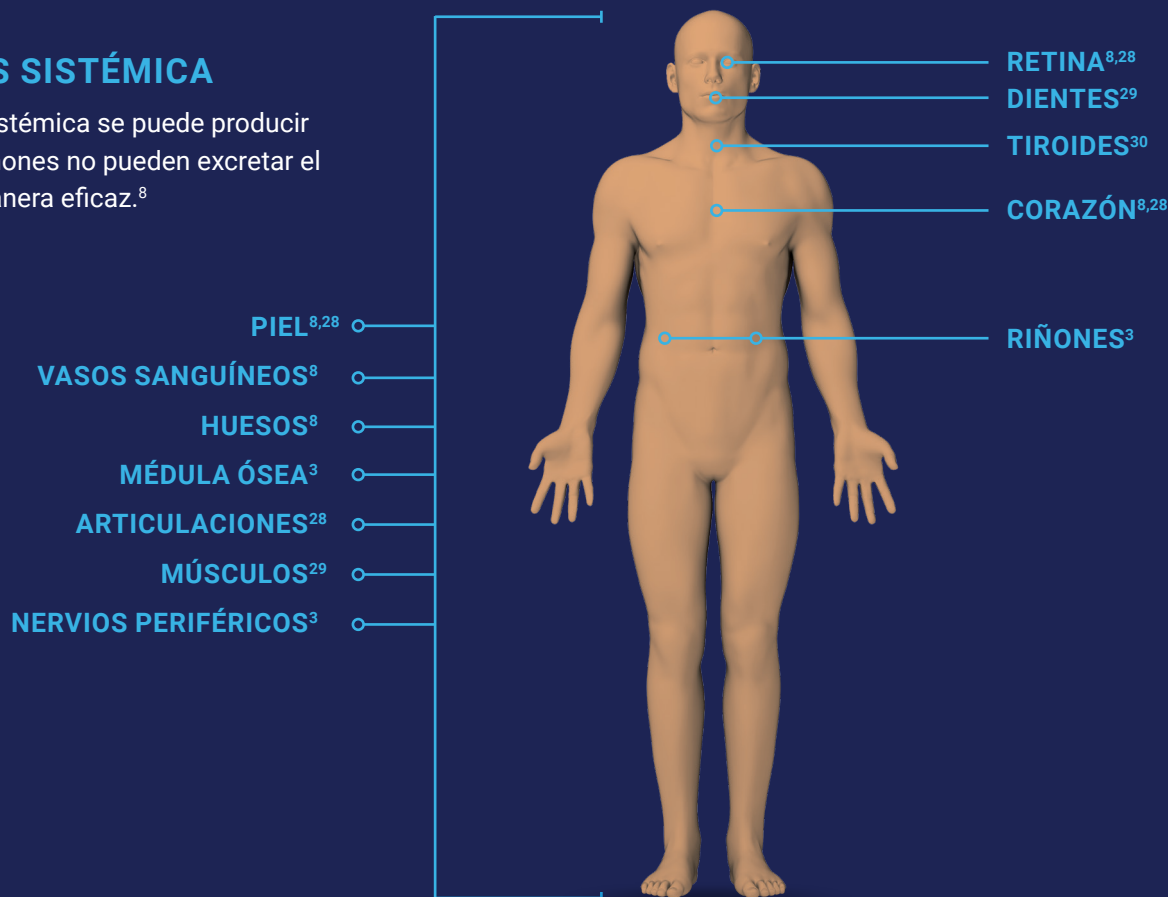
HIPERPRODUCCIÓN DE OXALATO EN EL HÍGADO

La hiperproducción de oxalato en el hígado y la posterior acumulación pueden causar inflamación y el deterioro progresivo de la función renal.⁸



OXALOSIS SISTÉMICA

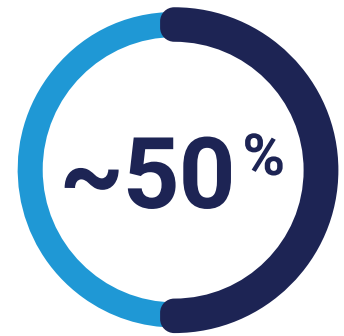
La oxalosis sistémica se puede producir cuando los riñones no pueden excretar el oxalato de manera eficaz.⁸



A medida que la función renal se deteriora, la eliminación del oxalato se ve afectada y los cristales de oxalato cálcico se van depositando en los tejidos de todo el cuerpo⁸

think **PH1**

La HP1 sigue infradiagnosticada en la práctica clínica^{8,31-34}



de los pacientes con HP1 pueden carecer de un diagnóstico^{*,34}

*Los datos de prevalencia son limitados.

- Tradicionalmente, la HP1 tiene un bajo índice de sospecha debido a:^{8,31,32,34}
 - su sintomatología inespecífica o similar a la de otras enfermedades³²
 - su progresión inicial carente de síntomas⁸
- La mediana de retraso entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico en adultos es de 5,5 años³³

Puede que las manifestaciones clínicas no se reconozcan.⁸ Además, es posible que no se estimen indicativas de HP1 y se retrase el diagnóstico hasta la ERT^{31,35-38}

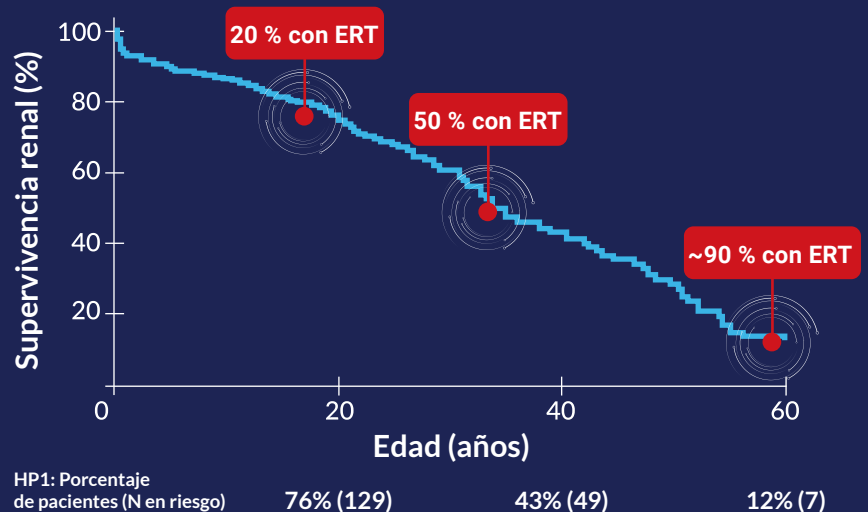
- Con frecuencia, los pacientes con HP1 ya sufren un daño renal irreparable cuando son diagnosticados, de modo que hasta el 70 % de los diagnósticos en adultos se producen tras la progresión a ERT^{31,35-38}
- Puede que incluso se produzca recurrencia de la enfermedad tras el trasplante renal (o la pérdida del trasplante) antes de llegar a un diagnóstico concluyente³⁴

Con el tiempo se produce un deterioro progresivo hacia la ERT^{*,34}

- En la edad adulta (18 años), el 20 % de los pacientes habrá progresado hasta la ERT³⁴
- En la cuarta década de la vida, el 50 % de los pacientes habrá progresado hasta la ERT³⁴
- A los 60 años, casi todos los pacientes habrán progresado hasta la ERT³⁴

*Un estudio retrospectivo en 247 pacientes con HP1 del Rare Kidney Stone Consortium Registry demostró la escasa supervivencia renal en la HP1.³⁴

Figura basada en Hopp K, et al. J Am Soc Nephrol. 2015;26(10):2559-2570.



Dada la naturaleza progresiva de la enfermedad, el diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad es esencial en la HP1^{3,8}

El proceso diagnóstico de la HP1 puede ser sencillo si se sabe qué buscar^{20,30}

La evaluación de los antecedentes familiares y clínicos del paciente es útil para identificar la HP1^{20,23}



Dada la naturaleza hereditaria de la enfermedad, es esencial examinar a todos los familiares directos de un paciente con HP1^{8,20}

DIAGNÓSTICO DE LA HP1

EN PACIENTES CON FUNCIÓN RENAL CONSERVADA

- Un análisis de orina de 24 horas puede despertar la sospecha de hiperoxaluria primaria si se detecta una concentración elevada de oxalato, una característica bioquímica de la enfermedad^{14,20,30}
- Concentración normal de oxalato en orina (cualquier edad): $<0,50 \text{ mmol} (<45 \text{ mg})/1,73 \text{ m}^2/\text{día}^2$

EN PACIENTES CON DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL

- El proceso diagnóstico de la HP1 incluye la medición del oxalato plasmático, un enfoque diferente para los pacientes con función renal conservada^{8,20,39}
- Concentración normal de oxalato en plasma: $<1,6 \text{ } \mu\text{mol/l}^{*40}$

*No se han establecido los valores de referencia para los pacientes menores de 21 años o mayores de 81 años.⁴⁰

CON INDEPENDENCIA DEL ESTADO RENAL



- El análisis genético es importante, ya que puede determinar un diagnóstico concreto de HP1 con una alta sensibilidad y especificidad^{20,41}
- La identificación de mutaciones en el gen **AGXT** confirma la HP1²⁰

La Asociación Urológica Estadounidense (AUA) y el Consorcio Europeo de Hiperocaluria (OxalEurope) recomiendan hacer pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico de HP1^{14,20}

think PH1

Las intervenciones sanitarias tienen como objetivo retrasar el deterioro progresivo de la función renal⁴ apuntando entre otros, a la raíz del problema genético subyacente, en lugar de tratar solo los síntomas⁴²

Las estrategias para aliviar la enfermedad pueden disminuir el daño al reducir la formación de cálculos y el depósito de los cristales de oxalato cálcico, lo que subraya la importancia de un diagnóstico y una intervención precoz.^{2,4,39}

INTERVENCIONES SANITARIAS



Hiperhidratación⁴

- Se recomienda tomar a diario más de 2 o 3 litros de líquidos por metro cuadrado de superficie corporal⁴
- Puede ser necesaria una sonda de gastrostomía para garantizar la dilución constante de la orina en los bebés⁴



Tratamiento con piridoxina en dosis altas e inhibidores de la cristalización del oxalato de calcio, como álcali citrato^{4,20}

- Muy pocos pacientes con HP1 presentan una respuesta completa al tratamiento con vitamina B6 y un subgrupo de ellos presenta una respuesta parcial, aunque los datos son limitados, ya que, hasta la fecha, solo se ha publicado un ensayo prospectivo (n=12)^{3,20,43}



Tratamiento del problema genético subyacente con silenciadores génicos⁴²

La terapia de ARNi es una nueva clase de medicamentos basados en el ARN de interferencia (ARNi) que actúan silenciando o desactivando la producción de los genes que causan determinadas enfermedades.⁴²



Estrategias de diálisis intensiva más allá de los métodos convencionales³

- La diálisis sirve como puente hasta que se realiza el trasplante o como terapia adyuvante tras el trasplante renal-hepático³
- Para reducir la concentración de oxalato plasmático, los pacientes con HP1 con alteración de la función renal pueden necesitar hasta 6 sesiones de hemodiálisis a la semana, que quizá deban combinarse con diálisis peritoneal continua^{3,20,44,45}
- La diálisis intensiva es insuficiente para reducir el oxalato plasmático de manera constante^{4,44}

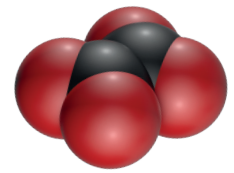
Las intervenciones sanitarias descritas rara vez resuelven las características fisiopatológicas subyacentes de la HP1 y a excepción de los silenciadores génicos, la mayoría no revierten (detienen, afectan) la hiperproducción de oxalato.^{3,20,44}



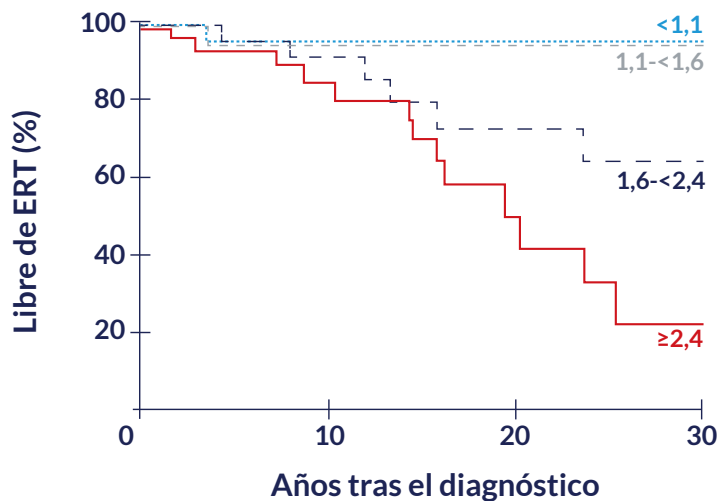
Trasplante de hígado o combinado de hígado y riñón: Solo el trasplante hepático resuelve el defecto metabólico subyacente²⁰

Cuando se diagnostica HP1 a un paciente, puede que la enfermedad ya haya progresado hasta la ERT y que requiera un doble trasplante hepático y renal. Esta intervención conlleva unos riesgos de morbilidad y mortalidad significativos.^{3,4,20}

Una concentración elevada de oxalato en la orina se asocia a una progresión más rápida hacia la ERT*,⁴⁶



La menor excreción urinaria de oxalato mejoró la supervivencia de los riñones en un estudio retrospectivo del *Rare Kidney Stone Consortium Registry* que incluyó a 192 pacientes con HP1.⁴⁶



De entre los pacientes que no tenían ERT en el momento del diagnóstico, la estimación de supervivencia renal era menor en el caso de los pacientes con una excreción de UOx $\geq 2,4$ mmol/1,73 m²/24 horas (HR=3,4 [IC del 95 %: 1,4-7,9]; P=0,005).⁴⁶

UOx (mmol/1.73 m ² /24 horas)	Supervivencia estimada (N en riesgo)			
<1,1	100 (42)	96 (7)	96 (1)	
1,1-1,6	100 (42)	95 (8)	95 (5)	95 (2)
1,6-2,4	100 (42)	91 (19)	73 (10)	65 (6)
$\geq 2,4$	100 (42)	85 (19)	42 (6)	23 (2)

Figura basada en Zhao F, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(1):119-126.



CONSIDERE REALIZAR PRUEBAS GENÉTICAS EN SUS PACIENTES si sospecha una enfermedad metabólica asociada a litiasis, como la HP1^{2,4}

Para usted: visite thinkPH1.eu para obtener más información.

Para sus pacientes: indíqueles que visiten LivingwithPH1.eu/es para obtener ayuda e información sobre la PH1.

Visite alnylamconnect.eu para registrarse y recibir más información sobre la hiperoxaluria primaria de tipo 1 (PH1) de Alnylam.

Referencias: 1. Ferraro PM, D'Addessi A, Gambaro G. When to suspect a genetic disorder in a patient with renal stones, and why. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(4):811–820. 2. Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(8):467–475. 3. Milliner DS, Harris PC, Sas DJ, et al. Primary hyperoxaluria type 1. GeneReviews® [Internet]. Actualizado el 10 de febrero de 2022. Consultado en octubre de 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283/> 4. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 2013;369(7):649–658. 5. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol.* 25(3):403–413. 6. Jendeberg J, Geijer H, Alshamari M, et al. Size matters: the width and location of a ureteral stone accurately predict the chance of spontaneous passage. *Eur Radiol.* 2017;27(11):4775–4785. 7. Carrasco A Jr, Granberg CF, Gettman MT, et al. Surgical management of stone disease in patients with primary hyperoxaluria. *Urology.* 2015;85(3):522–526. 8. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int.* 2009;75(12):1264–1271. 9. Leumann E, Hoppe B. The primary hyperoxalurias. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(9):1986–1993. 10. Sperling O. Hereditary renal hypouricemia. *Mol Genet Metab.* 2006;89(1–2):14–18. 11. Issler N, Dufek S, Kleta R, et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease: a 22-year single centre experience in the UK. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):136. 12. Goldfarb DS, Avery AR, Beara-Lasic L, et al. A twin study of genetic influences on nephrolithiasis in women and men. *Kidney Int Rep.* 2018;4(4):535–540. 13. Devuyt O, Knowers NVAM, Remuzzi G, et al. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet.* 2014;383(9931):1844–1859. 14. American Urological Association. Medical management of kidney stones (2019). Publicado en 2014; revisado y confirmado en 2019. Consultado en octubre de 2024. <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/kidney-stones-medical-management-guideline> 15. Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol.* 2009;11(3):134–144. 16. Konrad M, Hou J, Weber S, et al. CLDN16 genotype predicts renal decline in familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(1):171–181. 17. Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care.* 2008;35(2):369–391, vii. 18. Hoppe B, Langman CB. A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(10):986–991. 19. Rare Kidney Stone Consortium. Primary hyperoxaluria. Publicado en julio de 2015. Consultado en octubre de 2024. <https://www.rarekidneystones.org/hyperoxaluria/> 20. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, et al. Primary hyperoxaluria type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5):1729–1736. 21. Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: understanding the enigma. *World J Nephrol.* 2015;4(2):235–244. 22. El-Reshaid K, Al-Bader D, Madda JP. Primary hyperoxaluria in an adult male: a rare cause of end-stage kidney disease yet potentially fatal if misdiagnosed. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27(3):606–609. 23. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(10):1923–1942. 24. Jamieson NV, European PH1 Transplantation Study Group. A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): the European PH1 transplant registry experience 1984–2004. *Am J Nephrol.* 2005;25(3):282–289. 25. Harambat J, Fargue S, Bacchetta J, et al. Primary hyperoxaluria. *Int J Nephrol.* 2011;2011:864580. 26. Tintillier M, Pochet JM, Cosyns JP, et al. Late-onset primary hyperoxaluria triggered by hypothyroidism and presenting as rapidly progressive renal failure—description of a new mutation. *Clin Nephrol.* 2004;62(2):155–157. 27. Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):ITC1–ITC16. 28. Falk N, Castillo B, Gupta A, et al. Primary hyperoxaluria type 1 with systemic calcium oxalate deposition: case report and literature review. *Ann Clin Lab Sci.* 2013;43(3):328–331. 29. Lorenz EC, Michet CJ, Milliner DS, et al. Update on oxalate crystal disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(7):340. 30. Ben-Shalom E, Frishberg Y. Primary hyperoxalurias: diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(10):1781–1791. 31. Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, et al. Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. *Kidney Int.* 2010;77(5):443–449. 32. Hulton SA. The primary hyperoxalurias: a practical approach to diagnosis and treatment. *Int J Surg.* 2016;36(Pt D):649–654. 33. van der Hoeven SM, van Woerden CS, Groothoff JW. Primary hyperoxaluria type 1, a too often missed diagnosis and potentially treatable cause of end-stage renal disease in adults: results of the Dutch cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(10):3855–3862. 34. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, et al. for Rare Kidney Stone Consortium. Phenotype-genotype correlations and estimated carrier frequencies of primary hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2559–2570. 35. van Woerden CS, Groothoff JW, Wanders RJA, et al. Primary hyperoxaluria type 1 in the Netherlands: prevalence and outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(2):273–279. 36. Mandrile G, van Woerden CS, Berchiaglia P, et al. for OxalEurope Consortium. Data from a large European study indicate that the outcome of primary hyperoxaluria type 1 correlates with the AGXT mutation type. *Kidney Int.* 2014;86(6):1197–1204. 37. Lieske JC, Monico CG, Holmes WS, et al. International registry for primary hyperoxaluria. *Am J Nephrol.* 2005;25(3):290–296. 38. Soliman NA, Nabhan MM, Abdelrahman SM, et al. Clinical spectrum of primary hyperoxaluria type 1: experience of a tertiary center. *Nephrol Ther.* 2017;13(3):176–182. 39. Raju DL, Cantarovich M, Brisson ML, et al. Primary hyperoxaluria: clinical course, diagnosis, and treatment after kidney failure. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(1):e1–e5. 40. Mayo Clinic Laboratories. Test Id: POXA1. Oxalate, Plasma. Clinical and interpretive. Consultado en octubre de 2024. <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/overview/606472#Clinical-and-Interpretive> 41. Williams EL, Bagg EAL, Mueller M, et al. Performance evaluation of Sanger sequencing for the diagnosis of primary hyperoxaluria and comparison with targeted next generation sequencing. *Mol Genet Genomic Med.* 2015;3(1):69–78. 42. Alnylam Pharmaceuticals. Our science. Consultado en octubre de 2024. <https://www.alnylam.com/our-science/the-science-of-mal/> 43. Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R, et al. Vitamin B6 in primary hyperoxaluria I: first prospective trial after 40 years of practice. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(3):468–477. 44. Cochat P, Fargue S, Harambat J. Primary hyperoxaluria type 1: strategy for organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15(5):590–593. 45. Plumb TJ, Swee ML, Filaus JA. Nocturnal home hemodialysis for a patient with type 1 hyperoxaluria. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(6):1155–1159. 46. Zhao F, Bergstralh EJ, Mehta RA, et al. for Investigators of Rare Kidney Stone Consortium. Predictors of incident ESRD among patients with primary hyperoxaluria presenting prior to kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(1):119–126.

© 2024 Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Todos los derechos reservados. Octubre de 2024 PH1-ESP-00127

Este material está dirigido exclusivamente a profesionales sanitarios.

El contenido ha sido realizado por Alnylam Pharmaceuticals con el objetivo de contribuir al conocimiento y manejo de la enfermedad.

Alnylam Pharmaceuticals Spain S.L.
Pº de la Castellana, 141 - 4ª planta
28046 Madrid.
www.alnylam.com

 Alnylam[®]
PHARMACEUTICALS