

Poliquistosis renal autosómica dominante. Necesidad de diagnóstico y tratamiento oportuno

Dres. Diego Tobal*, Oscar Noboa†

Resumen

La poliquistosis renal autosómica dominante es la enfermedad hereditaria renal más frecuente. Actualmente se están realizando claros avances en el intento de enlentecer su progresión. Con la evidencia actual es aconsejable la detección y el tratamiento precoz de la hipertensión arterial, de los factores de riesgo cardiovascular y de las complicaciones renales y extrarrenales. Se deben aplicar todas las medidas de nefroprevención para evitar la progresión de la enfermedad renal crónica y ofrecer de manera coordinada, en caso de ser necesario, el acceso a todas las técnicas de reemplazo de la función renal, incluido el trasplante renal.

Si bien no hay evidencia acerca de la medicación antihipertensiva ideal, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, parece recomendable.

Palabras clave: RIÑÓN POLIQUÍSTICO AUTOSÓMICO DOMINANTE

Key words: AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY

Introducción

Las enfermedades quísticas renales han sido clasificadas de diferentes formas. En una perspectiva clínica la clasificación de mayor utilidad las divide en genéticas y no genéticas⁽¹⁾. La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad hereditaria renal más frecuente. El reconocimiento de que existe una base genética en esta enfermedad fue realizado por Steiner en 1899⁽²⁾. Dalgard estima su prevalencia en uno por 1.000 habitantes en Copenhague⁽³⁾. En Estados Unidos se estima una prevalencia de un individuo en 400 (hallazgos en autopsias) a 1.000 (con diagnóstico clínico) habitantes. En Francia, la prevalencia es menor, uno cada 1.111 habitantes⁽⁴⁾. En múltiples estudios se refiere que su prevalencia no se ha modificado con el paso de los siglos⁽⁵⁾. Recientemente esto ha sido cuestionado, ya que en algunas poblaciones esa frecuencia podría ser menor de lo esperado⁽⁶⁾. En nuestro país no contamos con datos de prevalencia de la enfermedad. Estimativamente pueden existir unos 3.000 individuos afectados. Los datos del Registro Uruguayo de Diálisis (RUD), registro obligatorio de todos los pacientes que han iniciado tratamiento de reemplazo renal (TRR) en Uruguay a partir del año 1981, muestran que entre 1981 y 2009 ingresaron a TRR 9.946 pacientes, 522 con diagnóstico de poliquistosis renal (5,5%)⁽⁷⁾. La enfermedad se caracteriza por la presencia de un gran número de quistes renales bilaterales y la presentación clínica se relaciona con manifestaciones renales y extrarrenales. No existe aún un tratamiento curativo, pero la comprensión de las alteraciones estructurales y moleculares que se producen en el transcurso de la enfermedad han permitido desarrollar múltiples modelos animales en los que se ensayan diversas opciones terapéuticas. Se ha iniciado así la

* Profesor Adjunto del Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

† Profesor del Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Dr. Diego Tobal. Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, piso 14, Avenida Italia s/n. CP 11600 Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: dtobal@gmail.com

Recibido: 9/6/14

Aprobado: 14/7/14

investigación y el uso de nuevos medicamentos en seres humanos en diferentes ensayos clínicos que buscan detener el aumento del tamaño de los quistes y así modificar la progresión de la enfermedad⁽⁸⁾.

Analizaremos los avances en el conocimiento de la enfermedad, los mecanismos de progresión, las asociaciones lesionales más frecuentes así como algunos aspectos terapéuticos. Conjuntamente analizaremos algunos datos nacionales referentes a la presentación y evolución de la enfermedad.

Genética

La PQRAD es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia completa, por lo que cada hijo de un padre afectado tiene 50% de probabilidades de heredar el gen mutado. Posee gran variabilidad en la severidad del fenotipo determinado dado por la progresión hacia la insuficiencia renal extrema. Existen al menos dos genes involucrados. El gen PKD1, localizado en el cromosoma 6, es la mutación más frecuente, presente en 85% de los casos, codifica policistina -1, una proteína integral de las membranas, y PKD2 en el cromosoma 4 con mutaciones en el 15% de los casos⁽⁹⁾ que codifica policistina -2, un receptor de membrana que funciona como canal de calcio⁽¹⁰⁾.

Patogenia

Existe evidencia acerca de que las alteraciones se desarrollan a partir de anomalías en el organelo celular llamado cilio primario. A nivel renal, el cilio se encuentra en la superficie apical de la mayoría de las células epiteliales, y particularmente en las células tubulares proyectándose hacia la luz tubular⁽¹¹⁾. Poseen una función mecánica y quimiorreceptora, censan, traducen y participan en la respuesta de las células a los cambios del entorno. El flujo urinario actúa como uno de sus estímulos que luego se transmitiría como una señal de detención de la proliferación a las células tubulares⁽¹²⁾. En una excelente revisión, Badano JL analiza el rol de este organelo y la consecuencia de sus alteraciones. Considera al cilio como una extensa y compleja red de microtúbulos que incluye el centriolo, los centrosomas y los cuerpos basales. Los centriolos y centrosomas son estructuras dinámicas. Presentan tránsito de sus proteínas constituyentes y modificaciones y acople en el ciclo de duplicación celular. La disfunción o disrupción de sus componentes así como las alteraciones de la motilidad ciliar pueden traducirse en un amplio espectro de enfermedades con fenotipos variados como consecuencia de mitosis ineficientes, modificaciones en la polarización celular y alteraciones del censado de flujo de fluidos en el riñón^(13,14). Los genes mutados son productores de policistina 1 y 2 (pol 1-2), localizadas en el cilio. Ambas proteínas son

capaces de interactuar entre sí y forman parte de los canales de Ca²⁺ localizados en el cilio primario. Cumplen un rol de mecanorreceptores del flujo extracelular con capacidad de transmitir señales al entorno intracelular regulando el flujo de calcio⁽¹³⁾. Tres elementos sugieren que la PQR puede ser considerada una ciliopatía. 1) La pol 1 y 2 y otras proteínas mutadas en el contexto de otras enfermedades quísticas se localizan en el cilio. 2) Las células con mutación PKD1 poseen un cilio disfuncionante, evidenciado por la falla en el aumento de los niveles de [Ca²⁺]_i como respuesta al flujo urinario. Esto sugiere que las pol tienen una función de mecanorreceptor acoplada al calcio. 3) La inactivación de genes necesarios para la síntesis del cilio resulta en la pérdida del cilio y genera PQR en ratas⁽¹⁵⁾. El complejo de las proteínas pol censa y traduce la estimulación mecánica en la entrada de calcio. Las células quísticas tubulares mutadas adquieren una función secretora opuesta a la función absorptiva normal. En el caso de la PQR la ubicación anómala de proteínas de transporte, incluidas las NaKATPasa, pueden conducir a una secreción neta de agua y Na hacia los quistes⁽¹⁶⁾. El líquido contenido en los quistes presenta actividad hormonal de diferente tipo-hormona antidiurética (ADH) y factor de crecimiento epidérmico (EGF). En las células epiteliales de los túbulos distales y túbulos colectores la ADH activa los receptores de vasopresina 2.

Crecimiento quístico

En la PQR los quistes se desarrollan a partir de cualquier sector de la nefrona y el túbulo colector, tanto en la corteza como en la médula y la proliferación epitelial, continúa a lo largo de la vida⁽¹⁷⁾. El proceso de cigogénesis incluye alta tasa de proliferación, alteraciones proteicas, alteraciones de la apoptosis, alteraciones vasculares, cambios de las características secretoras y desorganización de la célula y la matriz^(18,19). El factor de crecimiento epidérmico tiene un rol importante en la expansión quística de los riñones⁽¹⁸⁾. Las células epiteliales de los quistes de los pacientes con PQRAD poseen una susceptibilidad aumentada al estímulo proliferativo del EGF. En condiciones normales, los receptores del EGF se encuentran restringidos a las membranas basolaterales de la célula tubular renal y las uniones intercelulares previenen el acceso a los mismos desde la luz⁽¹⁷⁾. En los riñones con PQRAD, los receptores activos se encuentran localizados en la membrana apical del epitelio. Probablemente la sola pérdida de la capacidad de censado del cilio no sea suficiente para causar la formación de quistes. Existe evidencia de que el flujo es transmitido a nivel intracelular desencadenando eventos asociados con la formación de quistes, polarización celular y señalización mTOR⁽²⁰⁾. La mTOR (*mammalian target*

of rapamycin) es una proteinkinasa serina/treonina que participa en la regulación del crecimiento, proliferación, motilidad, sobrevivencia, síntesis proteica y la transcripción a nivel celular. Se ha demostrado una interacción entre la pol 1 y la tuberina (TSC2), que inhibe el Rheb, un activador de mTOR. En ausencia de policistina-1, la desinhibición de Rheb resulta en la activación de mTOR con aumento del crecimiento celular⁽¹⁵⁾. A pesar de que cada célula de los pacientes con PQR posee el alelo mutado germinal (primer *hit*), la formación de quistes se comprueba solamente en 5% de estas estructuras y no en la totalidad. Las razones no son del todo conocidas, probablemente se requiere un modelo de mutación *second hit* más tardío. Esta mutación afecta el alelo mutado y determina el aspecto quístico. Takakura refiere la posibilidad de un tercer *hit* que podría modificar la velocidad con la que se desarrollan algunos quistes⁽²¹⁾.

Diagnóstico ecográfico

En la práctica clínica, en caso de familiares de un individuo afectado, el diagnóstico es ecográfico. Ravine inicialmente y luego Pei⁽²²⁾, más recientemente, determinan los criterios para el diagnóstico ecográfico de la enfermedad. Estos criterios consideran la penetrancia dependiente de la edad con requerimiento de mayor número de quistes con el aumento de la edad. La presencia de tres o más quistes es suficiente para el diagnóstico en individuos de entre 15 a 39 años. En individuos entre 40 y 59 años es necesaria la presencia de dos o más quistes en cada riñón y en mayores de 60 años es necesaria la presencia de al menos cuatro quistes en cada riñón. La comprobación de menos de dos quistes en individuos de riesgo con más de 40 años es suficiente para excluir la enfermedad. Sin antecedentes familiares se requieren cinco quistes distribuidos bilateralmente conjuntamente con un fenotipo consistente, por ejemplo con quistes hepáticos. Estos criterios aseguran un valor predictivo negativo de 100% y son aplicables a todos los pacientes sin importar el genotipo⁽²²⁾.

Diagnóstico genético

Habitualmente no se requiere realizar estudios genéticos para el diagnóstico de la enfermedad. Puede estar indicado en pacientes jóvenes (menores de 30 años) con imágenes no concluyentes, potenciales donantes para trasplantes intervivo o para determinar la presencia de afectados como consecuencia de mutaciones de novo. Algunos autores refieren que el estudio permite ofrecer diagnóstico prenatal o preimplantación en casos severos de la enfermedad⁽²³⁾. Se realiza mediante análisis directo del ácido dextrorribonucleico (ADN) o técnicas indirectas. Con el análisis directo es posible identificar o

descartar una mutación patogénica en un determinado gen. Este estudio es posible solo cuando se conoce el gen o genes, o la región geonómica, asociados con la enfermedad. Es un estudio individual, por lo que puede aplicarse tanto a casos de novo como familiares. Presenta como limitación el hecho de que la enfermedad puede ser causada por cientos de mutaciones diferentes y que solamente es posible identificar un 70% de ellas. Al no permitir detectar todas las mutaciones patogénicas, un análisis directo negativo no permite descartar el diagnóstico. Las técnicas indirectas (ligamiento) no identifican la mutación patogénica. Comparan la región cromosómica donde se localiza el gen causante de la enfermedad en los distintos familiares tanto enfermos como sanos. Permite eventualmente detectar aquella región (haplotipo de riesgo) que comparten todos los afectados y que no posee ninguno de los familiares sanos. Técnicamente es más rápido, sencillo y económico que el análisis directo. Solamente es posible su aplicación a los casos familiares siendo necesaria la participación en el estudio de múltiples familiares, requiere que alguno de los miembros de la familia tenga un diagnóstico clínico 100% certero de la enfermedad; sin este, no es posible la aplicación de esta aproximación. De todas formas los análisis genéticos deben de ser empleados con cautela para establecer decisiones clínicas⁽²⁴⁾.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad puede evolucionar asintomática por largos períodos o manifestarse por síntomas renales o extrarrenales.

Manifestaciones renales

- a) Pérdida de la capacidad de concentración urinaria: es frecuente aun en etapas precoces de la enfermedad y puede preceder al desarrollo de las dilataciones quísticas. Se expresa como nicturia e isostenuria con disminución de la capacidad de concentración urinaria máxima.
- b) Dolor de origen renal: constituye el síntoma más frecuente y prominente, afectando al 60% de los pacientes con PQR⁽²⁵⁾, su frecuencia se incrementa con la edad y al aumentar el tamaño de los quistes.
- c) Hematuria: puede ser espontánea o postraumática. En ausencia de litiasis se debe a ruptura de vasos parietales quísticos. Habitualmente es autolimitada, se puede acompañar de dolor por distensión quística.
- d) Proteinuria: la proteinuria se encuentra presente entre 14% a 34% de los pacientes con PQRAD en grados variables, pero habitualmente es menor de 1-2 g en 24 horas⁽²⁶⁾. Puede ser un indicador de lesión subclínica de otro órgano blanco incluyendo HVI y aterosclerosis. En algunos trabajos se ha demostrado

que constituye un predictor de progresión de ER, por lo que el tratamiento con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) podría aportar a enlentecer la progresión en estos casos⁽²⁷⁾. Existe también evidencia en modelos animales de que la proteinuria es causada por alteraciones en algunos componentes de endocitosis y receptores de las células tubulares⁽²⁸⁾.

- e) Infección urinaria o quística: entre 30% a 50% de los pacientes con PQRAD presentan uno o más episodios de infección urinaria durante su vida. Son más frecuentes en la mujer, los gérmenes habituales son los gramnegativos *Escherichia coli* y enterobacterias. El correcto tratamiento requiere el uso de antibióticos lipofílicos que penetren los quistes. La duración del tratamiento debe ser mayor que para las pielonefritis no complicadas, los agentes terapéuticos incluyen trimetoprim-sulfametoxazol y quinolonas⁽²⁹⁾. La infección quística puede ser una complicación grave, por lo cual requiere internación para minimizar riesgos en la evolución.
- f) Litiasis renal: es más frecuente en pacientes con PQR que en la población general. Es además frecuente en ambos sexos, 20% a 28% presentan nefrolitiasis sintomática y hasta 36% asocian litiasis en estudios de tomografía axial computada (TAC)⁽³⁰⁾. Torres analiza una serie de pacientes con ADPKD y litiasis. Casi el 60% están constituidos por ácido úrico y 40% por oxalato de calcio. Contribuyen a la litogénesis en estos pacientes un pH urinario más bajo, la presencia de hipocitruuria y una estasis urinaria asociada a la deformidad de las cavidades⁽³¹⁾.
- g) Insuficiencia renal: en la mayoría de los individuos afectados la función se mantiene normal a pesar del agrandamiento renal hasta la cuarta a sexta décadas de la vida. Cuando el índice de filtración glomerular (IFG) comienza a declinar, los riñones están francamente aumentados de tamaño y la pérdida de IFG es en esa etapa rápida, a razón de 4,4-5,9 mL/min/año. El gen mutado (PKD1 o PKD2) es un determinante de la severidad de la progresión de la insuficiencia renal. La mutación PKD1 es más severa que PKD2 (ingreso a TRR a una edad de 54 vs 74 años)⁽³²⁾. Se desarrollan más quistes a más temprana edad, no existe un crecimiento quístico más rápido⁽³³⁾.
- g) Alteraciones metabólicas: se han descrito múltiples alteraciones metabólicas asociadas a la PQRAD. Se refieren modificaciones en el metabolismo glucídico, lípidos, fósforo, hemoglobina, eritropoyetina y excreción urinaria de citrato y ácido úrico. Destacamos la hipocitruuria presente en el 49% de los pacientes sin nefrolitiasis y en 60% en casos de litiasis. La suplementación con citrato de potasio podría in-

hibir la litogénesis y eventualmente modificar la progresión, hecho que fue reportado en modelos animales⁽³⁴⁾.

- h) Hipertensión arterial: la primera causa de muerte en los enfermos con poliquistosis es la enfermedad cardiovascular⁽³⁵⁾. La hipertensión arterial, su principal determinante, es la manifestación más frecuente de la PQRAD y se desarrolla habitualmente antes de que exista una disminución en el filtrado glomerular. La aparición de la hipertensión arterial es precoz, ocurriendo hasta en el 50% de los pacientes de entre 20 y 34 años con función renal normal. El Programa de Salud Renal del Uruguay, desarrollado desde el año 2004, releva los datos de más de 13.000 pacientes portadores de enfermedad renal crónica (ERC), de los cuales 210 son portadores de PQR (1,6%). De este grupo, 32% presentan presión arterial al ingreso al programa mayor o igual a 140/90 mmHg y 34% presentan una ERC I y II (clearance de creatinina entre 90 y 60 ml/min). En el RUD, 95% de los individuos con PQRAD presentaron hipertensión arterial al momento del diagnóstico de la enfermedad o en la evolución⁽³⁶⁾. Se ha descrito mayor frecuencia de hipertensión arterial enmascarada en la población con PQR en comparación con población normal. El registro de presión arterial durante 24 horas en niños y adultos jóvenes sin hipertensión arterial revela elevaciones de las cifras de la presión arterial, atenuación del dip nocturno y respuesta hipertensiva exagerada ante el ejercicio⁽³⁷⁾. El rol de la hipertensión en el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda es firme, existe una relación significativa entre la presión arterial media y la hipertrofia ventricular izquierda, pero también se ha comprobado que 23% de los pacientes con PQR con normotensión presentaban hipertrofia ventricular izquierda. La causa es poco clara y se especula con el rol de estimulación de la proliferación celular de la angiotensina a nivel miocárdico. En 17 de los pacientes que asistimos y donde fue posible coordinar la realización de monitoreo ambulatorio de presión arterial, obtuvimos la siguiente información: en ocho pacientes comprobamos hipertensión arterial controlada con tratamiento; tres mostraron patrón de respuesta *non dipper*; tres con hipertensión no controlada; dos se mantenían normotensos, y uno presentó hipertensión enmascarada. Las causas que determinan la aparición y evolución de la hipertensión arterial son variadas. Como consecuencia de la expansión quística se ha sugerido que existe una activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) secundaria a las alteraciones en la perfusión determinando el desarrollo de isquemia renal. Existe acuerdo en que

solo por este mecanismo no es posible explicar el desarrollo de hipertensión arterial en estos pacientes. Hay evidencias de que la activación local y sistémica del SRAA contribuye al establecimiento y progresión de la hipertensión arterial⁽³⁸⁾. Se reconocen también otros factores como una reactividad del músculo simpático aumentada, independientemente del filtrado glomerular; mayor actividad del sistema nervioso simpático, incluso un posible aumento de las señales que estimulan la vasoconstricción enviadas desde el riñón al sistema nervioso central (cerebro)⁽³⁹⁾. Hay también evidencia de disfunción endotelial secundaria a una menor liberación de óxido nítrico con desbalance entre endotelina y óxido nítrico que puede contribuir a la hipertensión arterial⁽⁴⁰⁾. En la mutación PKD1, los pacientes requieren tratamiento antihipertensivo a la edad media de 46 años. En la PKD2, la hipertensión arterial se presenta a mayor edad, a los 51 años. En los casos de mutación PKD2, la insuficiencia renal extrema es menos frecuente y más tardía⁽⁴¹⁾. El régimen hiposódico y el uso de medicación antihipertensiva de manera más intensa y precoz puede haber contribuido al descenso de la mortalidad que se observa en diferentes seguimientos de cohortes^(42,43).

Manifestaciones extrarrenales

- a) Aneurismas intracerebrales (AIC): constituyen la manifestación extrarrenal no quística más importante y potencialmente grave. Dado que las pol 1 y 2 se expresan en las células musculares, las alteraciones en las interacciones entre ellas puede jugar un rol en la patogenia de los aneurismas en estos pacientes⁽⁴⁰⁾. En un estudio realizado por Pirson en 608 miembros de 199 familias con PQRAD, se confirma que el factor de riesgo mayor de ruptura de un AIC es el antecedente de ruptura de un AIC en un individuo emparentado⁽⁴⁴⁾. La prevalencia de ruptura de AIC en los pacientes con PQRAD es de 8%, cinco veces superior a la frecuencia en la población general, y asciende a 16% en caso de un familiar con este antecedente. No está indicada la búsqueda sistemática de esta complicación. La ruptura combina un 35%-55% de riesgo de morbilidad y mortalidad y la media de la edad de ruptura es menor a la de la población general (39 versus 51 años). La mayoría de los pacientes tienen función renal normal y hasta 29% tienen presión arterial normal al momento de la ruptura⁽¹⁰⁾.
- b) Quistes hepáticos: los quistes hepáticos constituyen la manifestación extrarrenal más frecuente, se asocian tanto a la mutación PKD1 y PKD2, su frecuencia varía con la edad y habitualmente son más frecuentes en mujeres. Su tamaño en algunos casos

puede llevar a síndromes de disalimentación por hipertensión intraabdominal, lo que hace necesario el doble trasplante de riñón e hígado.

- c) Divertículos y hernias abdominales: la incidencia de diverticulosis en la población general se ha estimado en 45%. En autopsias de pacientes con PQR la frecuencia fue similar. La indicación de colonoscopias en pacientes con PQR no difiere de la población general y se enfoca en la detección del cáncer colorrectal y no en divertículos. En varias series se ha determinado que presentan aumento de la prevalencia de hernias. Esto es significativo en determinar el incremento en complicaciones y morbilidad potencial ante episodios de estrangulación y puede además condicionar la modalidad de TRR⁽⁴⁵⁾.

Evaluación de la progresión de la enfermedad renal

Los pacientes con PQRAD permanecen asintomáticos por varias décadas en las cuales la función renal medida por la dosificación de creatinina y el índice de filtrado permanece estable. Es por este motivo que el filtrado glomerular no es un buen parámetro para determinar el grado de progresión de la enfermedad especialmente en pacientes jóvenes⁽⁴⁶⁾. Estudios secuenciales de imagen sugieren que los cambios en la función renal se correlacionan con la tasa de crecimiento del volumen renal, a mayor crecimiento, mayor descenso en el filtrado glomerular.

Diversos autores han intentado evaluar la progresión de la enfermedad midiendo el tamaño renal, el volumen total, el tamaño de los quistes y el área de parénquima renal indemne. El tamaño renal determinado por diferentes técnicas (ultrasonido, resonancia nuclear magnética [RNM], TAC) es útil para estimar el volumen renal que parece ser un predictor a cualquier edad de la progresión y el riesgo de IR⁽⁴⁶⁾. El volumen renal determinado por RNM se correlaciona con la pérdida de la función renal. En el estudio CRISP (Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease), un estudio multicéntrico, de cohorte, prospectivo y observacional, se realizó un seguimiento durante tres años con RNM a 234 pacientes poliquisticos con función renal conservada. Concluye dicho trabajo que antes de la pérdida de la función renal existe un crecimiento significativo de los quistes y que el volumen total renal aumenta de manera exponencial a un ritmo anual medio de entre 204 ± 246 ml ($5,27\% \pm 3,92\%$ por año). El volumen renal inicial permite predecir el ritmo de progresión, un volumen renal total mayor de 1.500 se asocia a una pérdida del IFG anual elevada ($4,33 \pm 8,07$ ml/min por año)^(41,47). Durante el estudio en el que intentamos analizar la relación que existe entre el volumen renal y la función renal en pacientes con PQRAD, comprobamos que la concentra-

Tabla 1. Evolución de la edad de ingreso a terapia de reemplazo renal debido a PQRAD en Uruguay

Década	1981-1990 (D1)	1991-2000 (D2)	2001-2010 (D3)	
Nº de ingresos	117	198	234	
Edad de ingreso	51,32±10,69	53,32±13,32	54,78±13,24	D1 vs D3 p<0,05

ción urinaria luego del ayuno nocturno fue inferior en los individuos con volumen renal mayor de 1.500 ml. Esto coincide con los hallazgos acerca de que la pérdida de la capacidad de concentración urinaria es un hallazgo frecuente en la medida en que progresa la enfermedad⁽⁴⁸⁾.

Tratamiento

No existe aún un tratamiento curativo para esta enfermedad. La demostración de los beneficios en el tratamiento de los pacientes con PQRAD enfrenta varias dificultades. La efectividad de la terapia es difícil de demostrar en estadios tardíos de la enfermedad y además se requiere un seguimiento por largos períodos de tiempo para demostrar resultados.

Tratamientos no específicos dirigidos a disminuir el riesgo cardiovascular y prevenir complicaciones

Frecuentemente la hipertensión arterial antecede al desarrollo de los quistes y al agrandamiento renal.

En un estudio realizado por Patch y colaboradores, el tratamiento precoz e intenso en estos pacientes se asocia con descenso de la mortalidad⁽⁴²⁾. EL estudio HALT PKD (Progression of Polycystic Kidney Disease HALT PKD) intenta determinar si un tratamiento combinado con un IECA y un antagonista de los receptores de angiotensina (ARA) es superior a un tratamiento único con IECA en enlentecer la progresión de la enfermedad quística en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 1 o 2, o en enlentecer la pérdida de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3. También determinará si un objetivo más bajo de presión arterial (<110/75 mmHg) es superior a un objetivo estándar (<130/80 mmHg) en el grupo de pacientes con función renal conservada. La población del estudio HALT representa el mayor grupo de pacientes con PQRAD e hipertensión arterial valorados de la presencia de hipertrofia ventricular con RNM. La prevalencia de hipertrofia ventricular en esta población se ha determinado como inesperadamente baja, 0,7% a 3,9%, opuestamente a reportes previos. Es posible que esta baja frecuencia se asocie a un mejor control de la presión arterial y un más frecuente uso de agentes bloqueadores de angiotensina en la práctica clínica⁽⁴⁹⁾.

Todos esto apoya la necesidad de un diagnóstico precoz y un tratamiento intensivo de la presión arterial a pesar de que el valor ideal de la presión arterial para estos pacientes no ha sido aún establecido.

Quizá la intensificación del tratamiento antihipertensivo puede haber contribuido al hecho reportado de un retraso en la edad de inicio de terapia de reemplazo renal en los pacientes con esta enfermedad⁽⁴³⁾. En nuestro medio nos propusimos analizar las condiciones de ingreso a TRR de los pacientes con diagnóstico de PQR durante las tres últimas décadas. Al comparar la edad de ingreso entre las tres décadas surge que existe una diferencia de edad de ingreso entre la primera y la tercera décadas (51,32 vs 54,78 años). Esto significa que se difiere en el transcurso de las tres décadas la edad de ingreso a TRR de estos pacientes, por lo que ingresan con mayor edad, predominando un aumento de la edad de inicio de TRR en los hombres (tabla 1)⁽⁷⁾.

Tratamientos específicos para enlentecer la progresión de la enfermedad

Antagonistas de la vasopresina (V2R)

La vasopresina es una hormona neurohipofisaria; actúa aumentando la permeabilidad al agua en el tubo contorneado distal. Ha sido implicada en la patogenia de la enfermedad, ya que estimula la producción de AMPc a través de la unión con el receptor V2.

Los antagonistas de los receptores V2 logran disminuir el AMPc y el crecimiento, regulando los niveles de adenilciclasa. Se ha comprobado aumento de la expresión de V2 en pacientes con PQR. El efecto de la vasopresina a través de los receptores V2 en los niveles de AMPc brinda apoyo al uso de antagonistas y en múltiples modelos animales demuestra efectos beneficiosos⁽⁵⁰⁾. Torres reporta los resultados de un estudio fase III del uso de tolvaptan en pacientes con PQR (TEMPO). Compara la evolución de los pacientes que recibieron tolvaptan vs placebo, y comprueba que se logra disminuir el aumento del volumen renal total y la pérdida de función en un período de tres años, pero asociado a una tasa de abandono elevada debido a efectos secundarios⁽⁵¹⁾.

Análogos de la somatostatina

La somatostatina actúa sobre receptores específicos, inhibiendo el acumulo de AMPc en el riñón y en el hígado. Octreotide, un análogo de la somatostatina, disminuye la expansión de quistes hepáticos en modelos de rata in vitro y en vivo con efectos similares a nivel renal. Si bien se ha demostrado cierto grado de inhibición del crecimiento renal y hepático, los estudios son limitados debido al escaso número de pacientes incluidos y por la corta duración⁽¹⁰⁾.

Inhibidores de mTOR

La mTOR participa en la regulación del crecimiento celular, motilidad celular, organización del citoesqueleto, síntesis y transcripción de proteínas, inmunidad innata-adaptativa y desarrollo embrionario. En múltiples modelos de enfermedades quísticas, mTOR presenta actividad aberrante. Se ha demostrado activación de esta vía en modelos animales de PQR, y también que el uso de sirolimus, un antagonista de la mTOR, en modelos animales inhibe la quistogénesis. Los efectos de la inhibición de la vía de mTOR son inhibir el crecimiento, la proliferación y diferenciación celular al bloquear la síntesis proteica e impedir la transición de la fase G0 a G1 del ciclo celular. El análisis retrospectivo de pacientes trasplantados renales (TR) por PQR con inmunosupresión integrada con sirolimus muestra que en algunos casos disminuye el tamaño de los riñones nativos de manera más importante que con el uso de otros inmunosupresores. Estudios randomizados utilizando everolimus y sirolimus no han logrado enlentecer el tamaño renal ni el deterioro de la función renal.

Evolución en tratamiento sustitutivo

Los pacientes con PQRAD pueden utilizar cualquier forma de tratamiento sustitutivo. La diálisis peritoneal habitualmente es bien tolerada y no presenta dificultades complementarias salvo un discreto aumento en la incidencia de complicaciones de la pared abdominal y hernias⁽⁵²⁾. Los pacientes con PQR en tratamiento con hemodiálisis presentan menos complicaciones que los tratados con igual técnica pero por enfermedad no PQRAD⁽⁵³⁾. La supervida de los pacientes en tratamiento sustitutivo es superior a la de los pacientes en ese tratamiento por otra nefropatía. De acuerdo a los datos del RUD, en nuestro medio la supervida de los pacientes con PQR es significativamente mayor que la del resto de las nefropatías con excepción de las glomerulopatías. En el análisis de supervida ajustada a edad, el riesgo de morir es significativamente mayor para la nefropatía diabética al compararla con la PQR. Esta diferencia en la supervida puede deberse a una menor incidencia de enfermedad coronaria en esta población⁽⁵⁴⁾. La evolución de los pa-

cientes trasplantados renales es habitualmente buena. Algunas complicaciones más frecuentes en esta población son la eritrocitosis postrasplante, aneurismas sintomáticos, infecciones urinarias y diverticulitis⁽⁵⁵⁾. La individualización de la técnica ideal es fundamental en todos los casos. En nuestro medio analizamos en el Registro Uruguayo de Trasplante las características y la evolución de los pacientes con PQR y las comparamos con la evolución de otras nefropatías de pacientes que también fueron trasplantados. Hallamos que el porcentaje de pacientes con PQR en esta población de trasplantados renales es de 11%, manteniéndose estable estadísticamente en las tres últimas décadas. Promedialmente es una población más añosa que la de los pacientes trasplantados por otras patologías. La edad de todos los trasplantados ha aumentado, lo que se relaciona con un cambio en los criterios de inclusión de pacientes en lista de espera para trasplante renal, se aceptan progresivamente pacientes con mayor edad y mayor comorbilidad. El cambio en la política de inclusión de pacientes de más edad fue más temprana en quienes tenían poliquistosis renal. La supervida de pacientes e injertos renales fue similar en pacientes con PQR y no PQR. En ambos se observó un aumento muy importante en la supervida entre el primer y los dos períodos siguientes⁽⁵⁶⁾. En nuestro país durante los años 2011 y 2012 se realizaron dos trasplantes combinados renohepáticos en pacientes portadores de PQR. La indicación fue un aumento exagerado del tamaño de ambos órganos con compromiso funcional, nutricional y potencialmente vital. Se trata de dos pacientes de sexo femenino que mantienen funcionalidad renal y hepática normal y estable.

Conclusión

La PQRAD es la enfermedad hereditaria renal más frecuente. Se están realizando fuertes avances en el intento de enlentecer su progresión.

Con la evidencia actual es aconsejable la detección y el tratamiento precoz de la hipertensión arterial, de los factores de riesgo cardiovascular y de las complicaciones renales y extrarrenales. Se deben aplicar todas las medidas de nefroprevención para evitar la progresión de la ERC y planificar de manera coordinada en caso de ser necesario el ingreso a TRR incluido el trasplante renal.

Si bien no hay evidencia acerca de la medicación antihipertensiva ideal, el uso de IECA o ARA, o ambos, parece recomendable.

Abstract

Autosomal dominant polycystic disease is the most common hereditary renal disease. Significant progress is being made today in order to slow down its advance. According to current evidence, early diagnosis and

treatment of high blood pressure, cardiovascular risk factors, and kidney and extra-kidney complications are advisable. All kidney-prevention measures need to be applied to prevent the chronic kidney disease from advancing, and, if necessary, access to all techniques that replace kidney function are to be offered in an articulated manner, including kidney transplant.

In spite of there being no evidence of an ideal medication for high blood pressure, using inhibitors of the angiotensin converting enzyme and/or angiotensin II receptor antagonists appears to be advisable.

Resumo

A doença renal policística autossômica dominante é a enfermidade hereditária renal mais frequente. Atualmente observam-se muitos avanços buscando reduzir sua progressão. Com a evidencia atual é aconselhável fazer a detecção e o tratamento precoce da hipertensão arterial, dos fatores de risco cardiovascular e das complicações renais e extrarrenais. Todas as medidas de nefroproteção devem ser aplicadas para evitar a progressão da doença renal crônica e oferecer de maneira coordenada, caso seja necessário, o acesso a todas as técnicas de substituição da função renal, inclusive o transplante renal.

Embora não exista evidencia sobre uma medicação anti-hipertensiva ideal, o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina e/ou antagonistas dos receptores da angiotensina II, parece recomendável.

Bibliografía

1. **Fick GM, Gabow PA.** Hereditary and acquired cystic disease of the kidney. *Kidney Int* 1994; 46(4):951-64.
2. **Chauveau D, Grimbart P, Grünfeld JP.** Nephropathies héréditaires. En: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Néphrologie-Urologie*. Paris: Elsevier, 1997 :18-050-A-10-19.
3. **Dalgaard OZ, Norby S.** Autosomal dominant polycystic kidney disease in the 1980's. *Clin Genet* 1989; 36(5):320-5.
4. **Simon P, Le Goff JY, Ang KS, Charasse C, Le Cacheux P, Cam G.** [Epidemiologic data, clinical and prognostic features of autosomal dominant polycystic kidney disease in a French region]. *Nephrologie* 1996; 17(2):123-30.
5. **Torres VE, Watson ML.** Polycystic kidney disease: antiquity to the 20th century. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(10):2690-6.
6. **Neumann HP, Jilg C, Bacher J, Nabulsi Z, Malinoc A, Hummel B, et al; Else-Kroener-Fresenius-ADPKD-Registry.** Epidemiology of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an in-depth clinical study for south-western Germany. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(6):1472-87.
7. **Tobal D, González Martínez F, Gadola L, González C, No-boa O.** Aumento progresivo de la edad de ingreso a terapia de reemplazo renal en la poliquistosis renal. En: *Congreso Uruguayo de Nefrología*, Montevideo 2012.
8. **Torres VE, Harris PC.** Autosomal dominant polycystic kidney disease. En: Floege J, Johnson R, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. 4 ed. St.Louis: Elsevier-Saunders, 2010.
9. **Torres VE, Harris PC, Pirson Y.** Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369(9569): 1287-301.
10. **Somlo S, Torres VE, Caplan MJ.** Autosomal dominant polycystic kidney Disease. In: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M, eds. *Seldin and Giebisch's the kidney physiology and pathophysiology*. 5 ed. London: Academic Press-Elsevier, 2013:2645-88.
11. **Pazour GJ.** Intraflagellar transport and cilia-dependent renal disease: the ciliary hypothesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(10):2528-36.
12. **Rapoport J.** Autosomal dominant polycystic kidney disease: pathophysiology and treatment. *QJM* 2007; 100(1):1-9.
13. **Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N.** The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006; 7:125-48.
14. **Badano JL, Katsanis N.** Life without centrioles: cilia in the spotlight. *Cell* 2006; 125(7):1228-30.
15. **Patel V, Chowdhury R, Igarashi P.** Advances in the pathogenesis and treatment of polycystic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18(2):99-106.
16. **Wilson PD.** Polycystic kidney disease: new understanding in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36(10):1868-73.
17. **Wilson PD, Goilab B.** Cystic disease of the kidney. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2007; 2:341-68.
18. **Wilson PD.** Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004; 350(2):151-64.
19. **Ong AC, Harris PC.** Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int* 2005; 67(4):1234-47.
20. **Kotsis F, Boehlke C, Kuehn EW.** The ciliary flow sensor and polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(3):518-26.
21. **Takakura A, Contrino L, Zhou X, Bonventre JV, Sun Y, Humphreys BD, Zhou J.** Renal injury is a third hit promoting rapid development of adult polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2009; 18(14):2523-31.
22. **Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al.** Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(1):205-12.
23. **Torra Balcels R, Ars Criach E.** Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nefrologia* 2011; 31(1):35-43.
24. **Guay-Woodford LM, Knoers N VAM.** Clinical applications of genetics. En: Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, Seldin DW, eds. *Genetic diseases of the kidney*. Burlington, MA: Academic Press-Elsevier, 2009:25-38.
25. **Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, Steinman TI.** Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001; 60(5):1631-44.

26. **Savaj S, Parvin M, Savoj J.** Massive proteinuria and autosomal dominant polycystic kidney disease: a rare coincidence. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6(1):73-6.
27. **Elhassan E, Masoumi A, Schrier RW.** Progress on Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Arab J Nephrol Transplant* 2009; 2(2):27-44.
28. **Obermüller N, Kränzlin B, Blum WF, Gretz N, Witzgall R.** An endocytosis defect as a possible cause of proteinuria in polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280(2):F244-53.
29. **Bennett WM, Elzinga L, Pulliam JP, Rashad AL, Barry JM.** Cyst fluid antibiotic concentrations in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1985; 6(6):400-4.
30. **Stoller ML, Meng MV, eds.** Urinary stone disease: the practical guide to medical and surgical management. Totowa, NJ: Humana Press, 2007.
31. **Torres VE, Erickson SB, Smith LH, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW.** The association of nephrolithiasis and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1988; 11(4):318-25.
32. **Irazabal MV, Torres VE.** Poliquistosis renal autosómica dominante. *Nefrología* 2011; 2(Supl 1):38-51.
33. **Harris PC, Bae KT, Rossetti S, Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, et al.** Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(11):3013-9.
34. **Mao Z, Xie G, Ong AC.** Metabolic abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Mar 2. [Epub ahead of print]
35. **Sans Atxer L, Roca-Cusachs A, Torra R, Calero F, Arias P, Ballarín J, et al.** Relación entre el tamaño renal y el perfil de presión arterial en pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante sin insuficiencia renal. *Nefrología* 2010; 30(5):567-72.
36. **Tobal D, Larreborges P, Mimbacas C, Chichet A, Duque S, Caorsi H.** Poliquistosis Renal en un grupo de 43 pacientes. En: Congreso Uruguayo de Nefrología, Montevideo 2007.
37. **Seeman T, Sikut M, Konrad M, Vondrichová H, Janda J, Schärer K.** Blood pressure and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1997; 11(5):592-6.
38. **Schrier RW.** Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(9):1888-93.
39. **Wadei HM, Textor SC.** The role of the kidney in regulating arterial blood pressure. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(10):602-9.
40. **Ecder T, Schrier RW.** Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5(4):221-8.
41. **Melander C, Joly D, Knebelmann B.** [Autosomal dominant polycystic kidney disease: light at the end of the tunnel?]. *Nephrol Ther* 2010; 6(4):226-31.
42. **Patch C, Charlton J, Roderick PJ, Gulliford MC.** Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(6):856-62.
43. **Orskov B, Rømming Sørensen V, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S.** Improved prognosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease in Denmark. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(11):2034-9.
44. **Pirson Y.** Progrès cliniques et thérapeutiques dans la polykystose rénale autosomique dominante. En: Lesavre P, Drüeke T, Legendre C, Niaudet P. Actualités néphrologiques Jean Hamburger: Hôpital Necker. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2006:
45. **Luciano RL, Dahl NK.** Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(2):247-54.
46. **Grantham JJ.** Clinical practice: autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008; 359(14):1477-85.
47. **Brosnahan GM.** Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355(7):733; author reply 733-4.
48. **Tobal D, Olascoaga A, Rodríguez Parodi M, Malacrida L, Petraglia A, Noboa O.** Poliquistosis renal autosómica dominante: volumen renal y función renal. En: Congreso Uruguayo de Nefrología, Montevideo 2009.
49. **Perrone RD, Abebe KZ, Schrier RW, Chapman AB, Torres VE, Bost J, et al; HALT PKD Study Group, Meyers CM.** Cardiac magnetic resonance assessment of left ventricular mass in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(10):2508-15.
50. **Helal I.** Autosomal dominant polycystic kidney disease: new insights into treatment. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013; 24(2):230-4.
51. **Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al; TEMPO 3:4 Trial Investigators.** Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367(25):2407-18.
52. **Hadimeri H, Johansson AC, Haraldsson B, Nyberg G.** CAPD in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Perit Dial Int* 1998; 18(4):429-32.
53. **Perrone RD, Ruthazer R, Terrin NC.** Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4):777-84.
54. **Pirson Y, Christophe JL, Goffin E.** Outcome of renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 6):24-8.
55. **Stiasny B, Ziebell D, Graf S, Hauser IA, Schulze BD.** Clinical aspects of renal transplantation in polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 2002; 58(1):16-24.
56. **Orihuela L, Curi L, Orihuela S, Tobal D, González Martínez F.** Características y evolución de pacientes con poliquistosis renal y trasplante renal. En: XVI Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión Arterial, Cartagena de Indias, Colombia 18-21 abril 2012.