

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
MEDICINA INTERNA
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**FRECUENCIA DE ENFERMEDAD RENAL POLIQUISTICA AUTOSOMICA
DOMINANTE EN EL HOSPITAL GENERAL
"DR. MIGUEL SILVA" DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO DE
ENERO DE 1998 - MARZO 2002.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DR. ARMANDO SOTO CORONA

DIRECTOR DE TESIS:

**DR. JUAN ABRAHAM BERMUDEZ.
DRA. MARTHA ISABEL GONZALEZ PEREZ.**

Morelia, Michoacán, abril de 2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**





Universidad Nacional
Autónoma de México

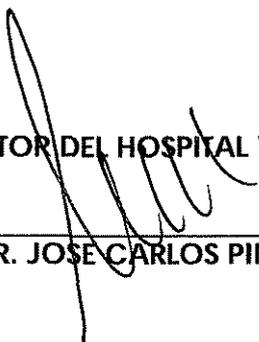


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


DIRECTOR DEL HOSPITAL " DR. MIGUEL SILVA "

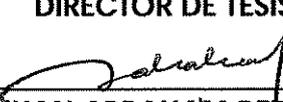
DR. JOSE CARLOS PINEDA MARQUEZ.

JEFE DE ENSEÑANZA.



DR. JAIME CARRANZA MADRIGAL.

DIRECTOR DE TESIS.

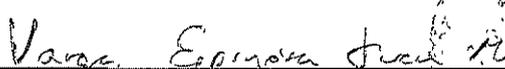


DR. JUAN ABRAHAM BERMUDEZ.

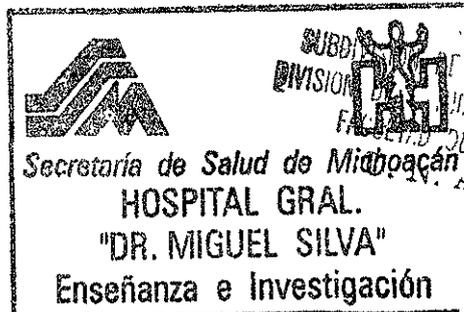


DRA. MARTHA ISABEL GONZALEZ PEREZ.

JEFE DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA



DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOZA



Agradecimientos

Al Dr. Juan Abraham Bermúdez

A la D^{na} Martha Isabel González Pérez

Por su asesoría en esta tesis y tener dos grandes virtudes
Ser maestros y ser amigos

Al Dr. Jaime Carranza por su participación
en relación a la metodología

Esta tesis quiero dedicarla a los seres que me dieron la vida,
Vicente Soto y Ma. Jesús Corona

A mis hermanos y hermanas

Y muy especialmente a mi hijo Armando Yafté por ser el gran regalo
de Dios y la vida

INDICE

	Páginas
INTRODUCCIÓN.....	1
GENÉTICA... ..	1
PATOGENIA.. ..	3
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	6
CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO.....	12
MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO... ..	13
TRATAMIENTO.....	15
PRONÓSTICO.....	17
OBJETIVOS	18
MATERIAL Y METODOS	19
DEFINICIONES.....	20
RESULTADOS.	22
GRAFICAS.....	35
FIGURAS	49
DISCUSION	50
CONCLUSIONES	54
BIBLIOGRAFÍA	55

INTRODUCCION

La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD) es uno de los desordenes hereditarios más comunes, afecta en lo particular al riñón y al hígado, aunque también puede haber otras anormalidades gastrointestinales, cardiovasculares y cerebrales. ^(1,2) La enfermedad tiene como característica común la presencia de cavidades rodeadas por epitelio y que están llenas de líquido.

La incidencia de la enfermedad según Gabow es de uno por cada 1000 individuos pero puede alcanzar cifras de uno por cada 400 personas, ambos sexos son afectados por igual.^(1,2) En los Estados Unidos constituye la 3 ° causa de insuficiencia renal que requiere terapia sustitutiva.

GENETICA

Desde 1957 Dalgaard identificó el patrón autosómico dominante de la enfermedad. En 1985 con las nuevas técnicas de genética se localizó el gen causante de esta enfermedad, en el brazo corto del cromosoma 16 (APKD 1) este gen es el responsable del 90% de los casos en poblaciones blancas. Este

descubrimiento, en teoría debería conducir al aislamiento y clonación del gen, sin embargo, hubo familias en las que no se identificó alteraciones del cromosoma 16 , lo que implicaba que había un segundo gen afectado en la enfermedad, años más tarde se identificó una mutación en el brazo largo del cromosoma 4 (APKD 2).^(1,12) Actualmente existe la sospecha de la existencia de otra variante en el cromosoma 11. ⁽¹⁴⁾

PATOLOGIA Y PATOGENIA

El aspecto básico de la enfermedad es el desarrollo de múltiples quistes en ambos riñones (3 o más quistes) se pueden originar en cualquier lugar de la nefrona, se localizan tanto en la corteza como en la médula, son esféricos, de tamaño variable, pueden alcanzar varios centímetros de diámetro, contienen en su interior líquido de color pajizo pero a veces es hemorrágico y cuando se infectan purulento.

Los quistes están cubiertos por epitelio, el cual difiere del epitelio de las células tubulares normales ^(1,9)

Existen factores asociados en la formación y crecimiento del quiste:

1.- Proliferación celular exagerada:

Del epitelio que trae como consecuencia hiperplasia y la formación de adenomas en su interior. Con expresión incrementada de los protooncogenes c-myc, c-fos, c-jun, c-Ha-ras.⁽²⁾

2.- Secreción celular autónoma:

La secreción de líquido es indispensable para la formación y crecimiento del quiste la que inicialmente proviene del filtrado glomerular pero cuando las relaciones anatómicas y funcionales se pierden, esta función la realiza el propio epitelio, esto es mediado por el AMP cíclico que además favorece la proliferación celular. ⁽¹⁰⁾ La localización de la bomba de Na-K-ATPasa en la porción apical favorece el transporte de Na y agua hacia el interior del quiste ^(1,10)

3.- Matriz extracelular alterada.

Existen alteraciones en las relaciones normales célula - célula y célula - matriz extracelular como consecuencia de una producción anormal de poliquistina 1 ⁽¹³⁾, existe diferenciación celular alterada favoreciendo una respuesta exagerada por parte de las células quísticas al factor del crecimiento epidérmico y disminución de la respuesta inhibitoria del factor de crecimiento tumoral B. ^(1,13)

4.- Apoptosis, esclerosis y angiogénesis. Los quistes que invaden el tejido sano se ha considerado que estimula la liberación de citocinas proinflamatorias IL-1, IL-2, IL-6, TNF alfa y otros factores fibrogenéticos producidos por macrófagos y monocitos que inducen apoptosis y esclerosis con la consiguiente pérdida de la función renal (13). Recientemente Elsa B y col. demostraron que la angiogénesis juega un papel importante en el crecimiento de los quistes, al aumentar la permeabilidad de los vasos origina la formación de aneurismas que favorecen el paso del fluido al interior del quiste y el sangrado. (2,5,9)

La participación de las bacterias ha sido implicada como causante de la enfermedad renal poliquística. Recientemente J. Thomas y col. estudiaron la orina y además líquido de quistes de riñón e hígado; en estos líquidos se investigó la presencia de endotoxinas y nanobacterias. Se encontraron lipopolisacáridos y sus metabolitos en más del 75% de los líquidos estudiados, la nanobacteria se cultivó en 11 de 13 muestras y fue encontrada en 8 por microscopía electrónica; otros antígenos encontrados fueron lipopolisacáridos de E. coli, Bacteroides y Chlamydia, sin embargo, el papel de estas bacterias y sus antígenos aún no es claro en la génesis de la enfermedad. (3)

MANIFESTACIONES CLINICAS

La enfermedad puede ocurrir en cualquier momento de la vida, inclusive desde la vida intrauterina ⁽⁷⁾ pero se manifiesta clínicamente en la edad adulta a partir de la tercera década de la vida. Los riñones van aumentando de tamaño progresivamente. ⁽⁸⁾

RENALES: son consecuencia de las alteraciones estructurales y funcionales del riñón, existe una disminución de la capacidad de la concentración renal, aumento de la producción de renina secundaria a la isquemia renal lo que trae como consecuencia la aparición de hipertensión arterial y hay aumento en la producción de eritropoyetina consecuentemente del hematocrito. ^(1,4)

Las manifestaciones renales y su porcentaje se mencionan a continuación. ^(1,2)

1.- hipertensión arterial	50 a 75%
2.- dolor lumbar	60%
3.- hematuria	50%
4.- infección urinaria	50%

5.- insuficiencia renal	45%
6 - proteinuria	30% (generalmente es menor de 1gr. en 24 horas)
7.- masa abdominal palpable	21%
8.- litiasis renal	20%

La hipertensión arterial tiene una alta incidencia en la ERPAD, el agrandamiento del quiste trae como consecuencia isquemia renal con aumento de los niveles plasmáticos de renina y la activación subsecuente del sistema renina - angiotensina - aldosterona. ⁽⁴⁾

El dolor lumbar agudo puede deberse a infección, obstrucción o hemorragia y el dolor crónico a compresión.

La hematuria micro o macroscópica puede ser el síntoma de presentación hasta en un 35% los casos, los factores de riesgo para que se presente la hematuria son la hipertensión y el crecimiento renal, pero un alto porcentaje (62%) tiene factores precipitantes como el trauma y el ejercicio intenso. La hematuria macroscópica se presenta en un 50% de los casos, indica ruptura del quiste en el sistema colector, infección o infarto renal. ⁽¹⁾

La infección urinaria es frecuente y puede manifestarse como cistitis, pielonefritis o infección de los quistes, esta última generalmente se asocia a hemocultivos positivos y debe de tratarse con antibióticos liposolubles que penetren en el quiste como trimetoprim - sulfmetoxazol, cloranfenicol o ciprofloxacino. (1)

La insuficiencia renal es la manifestación más seria y la de más trascendencia que complica a la ERPAD pero afortunadamente no es la más frecuente, es responsable del 10% de los casos de IRCT. En los enfermos que requieren diálisis es la tercera causa de enfermedad renal terminal solo después de la D.M y la H.A.S (9,13) se presenta generalmente alrededor de los 60 años, a esta edad el 50 % de los enfermos requieren de diálisis. (1)

Existen otros factores asociados con la progresión de la enfermedad renal terminal como son: el genotipo (APKD 1); el género, en hombres progresa más rápidamente que en mujeres; la raza, en negros progresa más rápidamente que en blancos. Otros factores asociados son la hipertensión arterial, pacientes jóvenes, riñones grandes, la hematuria macro o microscópica, las infecciones recurrentes sobre todo en hombres, las mujeres con quistes en el hígado y la proteinuria. (8)

La proteinuria generalmente no alcanza rango nefrótico y cuando esto ocurre casi siempre hay superposición de enfermedades glomerulares como glomerulonefritis focal y segmentaria y la glomerulonefritis de cambios mínimos. (1, 8)

La litiasis renal ocurre como consecuencia de alteraciones estructurales y metabólicas incluyendo compresión de los túbulos, estasis urinaria, disminución de la excreción urinaria de citrato, pH urinario bajo; los cálculos generalmente son de oxalato de calcio y ácido úrico. (1)

EXTRARENALES: la enfermedad es clínicamente detectable en el hígado en un 57%, la frecuencia de quistes hepáticos se incrementa con la edad, solo el 10% de los enfermos con edad entre 20 y 29 años la presentan, mientras que a la edad de los 60 años hasta un 75% se ven afectados, esta complicación es influenciada por las hormonas esteroideas femeninas de tal manera que la enfermedad masiva en el hígado casi es exclusiva de la mujer; generalmente no hay compromiso de la función hepática, pero pueden presentarse dolor e infección, en algunas series se han reportado muertes por carcinoma hepático en un 10% de los pacientes que han sido sometidos a hemodiálisis

Las anormalidades de las válvulas cardíacas se presentan hasta en un 26%, la afección más comúnmente encontrada es el prolapso de la válvula mitral, los síntomas relacionados con esta alteración son las palpitaciones y dolor de pecho en reposo ⁽¹⁾, la válvula aórtica puede estar afectada y llegar a requerir tratamiento quirúrgico.

Los aneurismas saculares cerebrales (aneurismas de Berry) tienen una prevalencia que varía de 0 a 41% con un promedio reportado en algunos estudios del 5 a 10%, la complicación extrarenal más grave es la ruptura de aneurisma cerebral, estos pacientes pueden presentar grados variables de déficit neurológico o muerte por hemorragia subaracnoidea

El páncreas es afectado en un 10%, otros órganos afectados son el bazo, los testículos y en la mujer los ovarios aunque la prevalencia no se conoce con exactitud.

La principal complicación extrarenal no quística son los divertículos del colon con una frecuencia del 82% en pacientes que tienen la enfermedad y que han sido sometidos a diálisis, comparados con un 32% de frecuencia en los pacientes sometidos a diálisis por otras causas, quienes tienen enfermedad

renal poliquística dominante y divertículos en colon tienen más complicaciones serias como perforación colónica, comparados con otros pacientes sin la enfermedad. ⁽¹⁾

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Se consideran criterios para el diagnóstico del ERPAD los siguientes.

- 1.- Historia familiar de ERRAD
- 2.- Inicio temprano de los síntomas por lo regular después de la segunda década de la vida
- 3.- Presencia de 3 o más quistes renales bilaterales detectados por imágenes radiológicas
- 4.- Manifestaciones extrarenales de la enfermedad como quistes hepáticos, pancreáticos, aneurismas cerebrales, alteraciones cardiovasculares y digestivas
- 5 - Función renal conservada en las etapas iniciales de la enfermedad y deterioro progresivo después de los 50 años. ⁽¹⁾

METODOS DIAGNOSTICOS

Los métodos tradicionalmente utilizados para el diagnóstico son en orden de frecuencia:

1.- El ultrasonido es el método de elección por ser de bajo costo, no utiliza radiaciones, ni medio de contraste y que está disponible en la mayoría de los centros hospitalarios.

2.- La tomografía computarizada tiene una sensibilidad ligeramente superior al ultrasonido, es útil en casos dudosos o para detectar complicaciones como hemorragia o infección de los quistes.

3.- La resonancia magnética nuclear está justificada en individuos con antecedentes familiares de la enfermedad o en aquellos en quienes ya se ha diagnosticado y que presentan cefalea u otras alteraciones neurológicas como apoplejía

4 - La urografía excretora cuando hay sospecha de obstrucción por litiasis y no existen contraindicaciones para el procedimiento.

5.- El diagnóstico se puede hacer desde la vida intrauterina estudiando DNA obtenido por amniocentesis pero no predice el curso clínico de la enfermedad ⁽¹⁾

6 - El diagnóstico mediante el estudio del ADN es útil para pacientes con estudios radiológicos negativos que tienen antecedentes familiares de la enfermedad y que son potencialmente donantes. El consejo y asesoramiento genético es importante ya que el 50% de los hijos de los padres afectados tendrán la enfermedad. ⁽¹⁾

TRATAMIENTO

La terapia va encaminada principalmente a disminuir la intensidad de las manifestaciones clínicas y de las complicaciones de la enfermedad, sobre todo evitar que la enfermedad progrese a la complicación más trascendente la IRCT.

El tratamiento del dolor se hace con analgésicos convencionales o mediante reducción del tamaño del quiste por aspiración y la aplicación de etanol o polidodecanol en la cavidad para esclerosarla. La hematuria macroscópica se autolimita y solo requiere aporte hídrico adecuado para evitar obstrucción urinaria por coágulos. Las infecciones urinarias y del quiste se tratan con antibióticos liposolubles como trimetropima y sulfametoxazol, cloranfenicol y ciprofloxacino, si no hay respuesta y el paciente presenta cuadro séptico está indicada el tratamiento quirúrgico excisional o nefrectomía.

El tratamiento de la hipertensión arterial es de especial importancia ya que es un factor para el desarrollo de IRCT, los fármacos empleados en base a la fisiopatología de la enfermedad son los inhibidores de la enzima convertidora de

angiotensina (IECA), también son útiles los calcio antagonistas. Otras medidas recomendadas son la dieta baja en sodio y proteínas (0.7 a 1 gr/kg/día). ⁽¹³⁾

En caso de IRCT están indicadas la diálisis peritoneal, hemodiálisis y el trasplante renal ^(1, 2, 4) Recientemente William E y col. trataron a modelos murinos con ERPAD con un inhibidor farmacológico del receptor de tirosina kinasa conocido como EKI-785, obteniendo una reducción de la formación y crecimiento del quiste, mejoría de la función renal; pero no se ha aprobado en seres humanos ⁽⁶⁾

Los avances en la genética y en la fisiopatología han mostrado que pueden ser útiles agentes antimutágenos, antioxidantes como la vitamina D, retinoides, ácido cítrico, citrato de potasio, antagonista del AMP cíclico, agentes antiinflamatorios como inhibidores de la fosfolipasa y ciclooxigenasa (COX-2), inhibidores de NO y agentes que actúan en la red microtubular renal como los taxanes, colchicina y vinblastina; estos agentes retrasan la formación y el crecimiento del quiste en animales de experimentación, la aplicación en seres humanos no ha sido aprobada. ^(11,12,13)

PRONOSTICO

Antes de la aparición de la insuficiencia renal terminal la calidad de vida de los pacientes con ERPAD es buena, el 50% de los pacientes alrededor de los 60 años progresan a IRCT ⁽²⁾, por lo que es de especial importancia el control de los factores que favorecen esta progresión como lo son la H.A.S., las infecciones recurrentes ⁽⁴⁾ La supervivencia de los pacientes con diálisis es similar a los que se dializan por otras causas, aunque el volumen de los riñones puede limitar el uso de diálisis peritoneal, en este caso esta indicada la exéresis de los quistes o la nefrectomía; el trasplante renal tiene resultados similares a la población no diabética.

OBJETIVOS

Conocer la frecuencia y las características clínicas, de laboratorio y gabinete, así como la progresión a insuficiencia renal terminal de la enfermedad renal poliquística autosómica dominante desde el momento del diagnóstico en pacientes del Hospital General Dr. Miguel Silva entre el periodo comprendido de enero de 1998 y marzo del 2002.

DISEÑO

Estudio retrospectivo, descriptivo y longitudinal.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de ERPAD en el periodo comprendido entre enero de 1998 y marzo del 2002, se analizaron las siguientes variables clínicas: la edad, sexo, historia familiar de ERPAD, síntoma inicial, hipertensión arterial sistémica, dolor, masa abdominal, hematuria, litiasis, inicio y evolución de la insuficiencia renal, uso de diálisis, hemodiálisis o trasplante renal, así como la presencia de manifestaciones extrarrenales de la enfermedad como quistes hepáticos, pancreáticos, alteraciones cardiovasculares, cerebrales y defunciones.

Los siguientes parámetros de laboratorio también fueron analizados: hematuria microscópica, proteinuria, densidad urinaria, leucocituria, bacteriuria, urea, creatinina, hemoglobina, hematocrito, ácido úrico, sodio, potasio, calcio. De gabinete, comprobación con ultrasonido abdominal y/ o tomografía

DEFINICIONES

ERPAD: en nuestro estudio los criterios diagnósticos fueron la presencia de 3 o más quistes renales bilaterales diagnosticados con un método de imagen: ultrasonido, tomografía axial computarizada, presencia de quistes en otros órganos; inicio de los síntomas en la tercera década de la vida.

Hipertensión arterial sistémica: presión arterial diastólica igual o > de 90 mm de Hg, presión arterial sistólica igual o > de 140 mm de Hg.

Insuficiencia renal crónica terminal: pérdida total de la función renal con manifestaciones de uremia, anemia, acidosis metabólica y necesidad de tratamiento sustitutivo.

Hematuria macroscópica: hematuria visible.

Hematuria microscópica: presencia de 5 o más hematíes por campo en el examen general de orina.

Anemia. hemoglobina menor de 13 g/100 ml en hombres y menor de 12 g/100 ml en la mujer.

Infección de vías urinarias: presencia en el examen general de orina de nitritos, pH elevado, 10 o más leucocitos por campo o bacteriuria.

Proteinuria: presencia de proteínas en el examen general de orina o más de 300 mg en orina de 24 hrs.

Hipocalcemia: calcio sérico menor de 8.5 mg/100ml.

Hiperuricemia: ácido úrico mayor de 7 mg/100 ml en el hombre y mayor de 6 mg/100 ml en la mujer.

Uremia con cifras de urea mayores de 35 mg/dl y creatinina mayor de 1.5 mg/dl.

RESULTADOS

De enero de 1998 a marzo del 2002 se diagnosticaron 35 pacientes con ERPAD, solo se encontraron 27 expedientes para su revisión. 13 hombres (48.1%) y 14 mujeres (51.8 %) (fig.1), el rango de edad para todos los pacientes fue de 34 a 87 años con un promedio de 56.0 ± 12.9 (desviación estándar) años; el rango de edad para los hombres fue de 38 a 87 años con un promedio de 61.5 ± 12.7 años; el rango de edad para las mujeres fue de 34 a 73 años con un promedio de 50.9 ± 11.3 años ($p = 0.0308$). (fig. 2)

Solo 10 pacientes (37.03 %) tenían antecedente familiar de la enfermedad, el padre estaba afectado en 2 casos; padre y hermanos en 1; madre en 1 caso; madre y hermanos 1; abuelos 1; hermanos solamente en 4 casos.

18 pacientes (66.6%) son originarios del estado de Michoacán, en 6 (22.2%) no se documentó el origen; 2 pacientes eran de otro estado y 1 de otro país.

En siete pacientes (25.9%) el diagnóstico se realizó en medio privado, es decir ingresaron con conocimiento de su enfermedad; en 20 pacientes (74.04%) el diagnóstico se realizó

en nuestro Hospital. El método diagnóstico más utilizado fue el ultrasonido en 25 pacientes (92.5%); en 1 ultrasonido y tomografía axial computarizada y en 1 paciente solamente tomografía.

La edad al diagnóstico para todos los pacientes tuvo un rango de 31 a 87 años con un promedio de 53.6 ± 14.1 años; para los hombres el rango fue de 35 a 87 años con un promedio de 58.7 ± 14.9 años; para las mujeres el rango fue de 31 a 73 años con un promedio de 48.8 ± 12.0 años ($p= 0.068$). (fig. 3).

El síntoma inicial más frecuente fue la hipertensión en 20 (74.45 %) (11 hombres y 9 mujeres), (fig. 4). 7 (25.9%) no eran hipertensos; en 8 pacientes la hipertensión fue la única manifestación inicial y en 12 se acompañó de otras manifestaciones clínicas. Otras manifestaciones fueron las siguientes:

1.- Dolor	3 casos
2.- Masa abdominal	3 casos
3 - Masa abdominal + dolor	2 casos
4.- Dolor + hematuria macroscópica	1 caso
5.- Hematuria macroscópica	1 caso
6 - Cefalea + convulsiones	1 caso

La presión arterial sistólica tuvo un rango para todos los pacientes de 90 a 200 mm de Hg con un promedio de 141.1 ± 27.6 mm de Hg; para los hombres el rango fue de 90 a 200 mm de Hg con un promedio de 139.2 ± 33.7 mm de Hg, para la mujeres el rango fue de 120 a 180 mm de Hg con un promedio de 142.8 ± 21.6 mm de Hg. ($p = 0.740$). La presión arterial diastólica para todos los pacientes tuvo un rango de 50 a 120 mm de Hg con un promedio de 83.8 ± 18.0 mm de Hg; para los hombres el rango fue de 50 a 120 mm de Hg con un promedio de 79.2 ± 20.1 mm de Hg; para las mujeres fue de 60 a 120 mm de Hg con un promedio de 87.8 ± 15.2 mm de Hg ($p = 0.220$). (fig. 5).

El tiempo de evolución de la hipertensión se documentó en 18 pacientes (66.6 %), 2 no precisaron el tiempo de evolución. El rango del tiempo de evolución de la hipertensión fue para todos los pacientes de 0 a 14 años con un promedio de 4.3 ± 5.1 años; para los hombres el rango fue de 0 a 12 años con un promedio de 4.1 ± 4.6 años; para las mujeres el rango fue de 0 a 14 años con un promedio de 4.5 ± 5.7 años. ($p = 0.887$). (fig. 6).

El tratamiento de la hipertensión fue en 3 pacientes con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), en

7 con calcioantagonistas, en 4 solo diurético (furosemide) y en 6 una combinación de estos fármacos

Los pacientes que no tuvieron como manifestación inicial la hipertensión, las manifestaciones iniciales fueron las siguientes:

1.-Dolor	2 casos
2 -Uremia	1 caso
3.-Anemia	1 caso
4.-Uremia + hematuria macroscópica	1 caso
5 -Dolor + hematuria macroscópica	1 caso
6 -Dolor + tumor abdominal	1 caso

El porcentaje global de las manifestaciones clínicas iniciales fueron las siguientes. (fig. 4).

1.- H.A.S.	20	74.04%
2 - Dolor	9	33.3%
3.- Tumor abdominal	6	22.2%
4.- Hematuria macroscópica	4	14.8%
5 - Cefalea + convulsiones	1	3.7%
6.- Uremia	1	3.7%
7.- Anemia	1	3.7%

La enfermedad progresó a insuficiencia renal en 18 pacientes (66.6%) (11 hombres y 7 mujeres) ($p=0.016$); en 16 pacientes (59.2%), 10 hombres y 6 mujeres ($p=0.016$) la insuficiencia renal fue terminal en fase sustitutiva. (fig. 7) Dos pacientes tenían daño renal con creatinina $>$ de 2 mg/dl pero no requirieron tratamiento sustitutivo; de los 16 pacientes en quienes la enfermedad evolucionó a insuficiencia renal crónica terminal, 14 ingresaron a nuestro Hospital en esta fase y 2 durante su seguimiento. Al corte del estudio 9 pacientes (33.3%) tienen urea y creatinina normales.

El rango de urea inicial para ambos sexos fue de 18 a 422 mg/dl con un promedio de 150.1 ± 129.2 mg/dl, para los hombres el rango fue de 33 a 422 mg/dl con un promedio de 219.6 ± 133.0 mg/dl, para las mujeres el rango fue de 18 a 311 mg/dl con un promedio de 85.6 ± 88.0 mg/dl ($p = 0.0046$). (fig.8). El rango de urea final para ambos sexos fue de 23 a 388 mg/dl con un promedio de 143.7 ± 124.1 mg/dl; para los hombres el rango fue de 33 a 381 mg/dl con un promedio de 183.5 ± 125.2 mg/dl; para las mujeres el rango fue de 23 a 388 mg/dl con un promedio de 100.0 ± 112.4 mg/dl. ($p = 0.0961$)

El rango de creatinina inicial para ambos sexos fue de 0.8 a 29.7 mg/dl con un promedio de 8.9 ± 8.6 mg/dl; para los hombres el rango fue de 2.2 a 29.7 con un promedio de 11.6 ± 9.6 mg/dl, para las mujeres el rango fue de 0.8 a 18.3 mg/dl con un promedio de 6.3 ± 6.8 . ($p = 0.1188$). EL rango de creatinina final para ambos sexos fue de 0.8 a 40.0 mg/dl con un promedio de 9.4 ± 9.5 mg/dl, para los hombres el rango fue 1.7 a 40 mg/dl con un promedio de 12.4 ± 11.0 mg/dl; para las mujeres el rango fue de 0.8 a 18.0 mg/dl con un promedio de 6.3 ± 6.8 mg/dl. ($p = 0.1$). (fig 9). La depuración de creatinina se realizó en 6 pacientes (22.2%) 4 tenían menos de 15 ml /min y 2 valores mayores de 50 ml/min.

FACTORES ASOCIADOS A ENFERMEDAD RENAL TERMINAL

De los 16 pacientes con enfermedad renal terminal, 13 (81.2%) eran mayores de 50 años; 12 pacientes (75%) (8 hombres y 4 mujeres) son hipertensos, la hematuria se presentó en 11 pacientes (68.7%) (6 hombres y 5 mujeres), 2 hombres y 2 mujeres tuvieron hematuria macroscópica, 10 pacientes (62.5%) del sexo masculino; 8 pacientes (50%) (6 hombres y 2 mujeres) tuvieron infección de vías urinarias; 8 pacientes (50 %) (5 hombres y 3 mujeres) presentaron proteinuria en el examen general de orina, en la recolección de orina en 24 hrs., en 3 de los hombres fue mayor de 1 g en 24 hrs., 1 alcanzó rango nefrótico, en 1 no se hizo determinación; de las 3 mujeres solo una tuvo proteinuria mayor de 1 g, en una no se encontraron y en una no se hizo determinación de proteínas en orina de 24 hrs; 8 pacientes (50%) (5 hombres y 3 mujeres) presentaron hiperuricemia; 6 pacientes (37.2%) (3 hombres y 3 mujeres) tienen quistes hepáticos. (fig.10). El tratamiento establecido fue el catéter rígido en 6 pacientes (37.5%); el catéter de Tenckhoff en 6 (37.5%) Un paciente con catéter de Tenckhoff fue llevado a hemodiálisis por infecciones frecuentes y abdomen congelado. En 4 pacientes (14.8%) no se estableció ningún tipo de tratamiento por motivos socioeconómicos

OTRAS MANIFESTACIONES RENALES

La anemia se presentó en 17 pacientes (70.3%) (12 hombres y 7 mujeres), en todos fue anemia normocítica normocrómica. El rango de hemoglobina para ambos sexos fue de 5.5 a 15.9 g/100 ml con un promedio de 10.5 ± 3.1 g/100ml; el rango para los hombres fue de 5.5 a 14.7 g./100ml con un promedio de 9.1 ± 2.2 ; el rango para las mujeres fue de 5.7 a 15.9 g/100ml con un promedio de 11.8 ± 3.3 g/100ml. ($p = 0.0244$). (fig.11). Solo un paciente presentó poliglobulia (mujer). El rango de hematocrito para ambos sexos fue de 16.4 a 51.4 % con un promedio de 30.9 ± 9.2 %; el rango para hombres fue de 16.4 a 40 % con un promedio de 26.6 ± 6.0 %; el rango para mujeres fue de 19 a 51.4 % con un promedio de 34.9 ± 10.0 %. ($p = 0.0164$). (fig 11)

La hematuria microscópica se presentó en 17 pacientes (62.9%) (9 mujeres y 8 hombres), en 4 de estos (2 hombres y 2 mujeres) la hematuria fue macroscópica.

La infección de vías urinarias se presentó en 15 pacientes (55.5%) (8 hombres y 7 mujeres) ($p = 0.398$), se realizó urocultivo en 10 pacientes, solo en 3 se aisló el germen causal: E.coli, Streptococcus s.p y Staphylococcus s.p sensibles a quinolonas,

trimetropim + sulfametoxazol y cefalosporinas respectivamente. Los antibióticos más usados fueron la trimetropima + sulfametoxazol en 6 (39.9%), quinolonas en 6 (39.9%), en 3 pacientes otros antibióticos

La hipocalcemia se presentó en 13 pacientes (48.1%) (7 hombres y 6 mujeres) el rango para ambos sexos de 5.7 a 10.7 mg/100 ml con un promedio de 8.2 ± 1.4 mg/100ml; el rango para los hombres fue de 6.2 a 10.3 mg/100 ml con un promedio de 8.0 ± 1.3 mg/100ml; el rango para las mujeres fue de 5.7 a 10.7 con un promedio de 8.5 ± 1.4 mg/100ml ($p=0.3865$) (fig 12). La proteinuria se encontró en el examen general de orina en 9 pacientes (33.3%) (6 hombres y 3 mujeres) ($p = 0.034$); solo se investigo proteinuria de 24 hrs en 10 pacientes; de los 6 hombres en quienes se encontraron proteínas en el examen general de orina, en 3 fue mayor de 1 g. en la determinación de 24 hrs, en 2 alcanzó rango nefrótico (>de 3 g. En 24 hrs) y en 1 no se hizo determinación; de las 3 mujeres en una fue mayor de 1 g., en otra no se encontraron proteínas en la orina de 24 hrs y en otra no se hizo determinación. Finalmente una mujer en quien no se encontraron proteínas en el examen general de la orina, se le hizo determinación en 24 hrs. y no se encontraron. El rango de proteínas en orina de 24 horas fue para ambos sexos de 0 a 9.6 g.

con un promedio de 2.3 ± 3.4 g; el rango para hombres fue de 1.3 a 9.6 g. con un promedio de 4.3 ± 3.9 g; el rango para las mujeres fue de 0 a 1.5 g. con un promedio de 0.30 ± 0.67 g. ($p = 0.053$). (fig. 13).

La litiasis renal se presentó en 4 pacientes (14.8%) (2 hombres y 2 mujeres). La hiperuricemia se encontró en 11 pacientes (40.7%) (7 hombres y 4 mujeres), en 5 hombres y 3 mujeres se acompañó de enfermedad renal terminal; 2 hombres y 1 mujer tuvieron hiperuricemia aislada. El rango de ácido úrico para ambos sexos fue de 2.6 a 13.8 mg/dl con un promedio de 8.1 ± 3.2 mg/dl; el rango para los hombres fue de 6.8 a 13.8 con un promedio de 10.1 ± 2.5 mg/dl; el rango para las mujeres fue de 2.6 a 11.3 con un promedio de 6.1 ± 2.6 ($p = 0.0083$).

La hipostenuria no se encontró en nuestros pacientes, aunque en 4 pacientes la densidad fue de 1005 el rango de densidad urinaria fue para ambos sexos de 1010 a 1020 con un promedio 1013.2 ± 4.0 ; el rango para los hombres fue de 1010 a 1020 con un promedio de 1012.3 ± 3.8 ; el rango para las mujeres fue de 1010 a 1020 con un promedio de 1014.1 ± 4.1 ($p = 0.2473$). El rango del P.H. urinario fue para ambos sexos de 5 a 7 con un promedio de 5.9 ± 0.8 ; el rango para los hombres fue de 5 a 7 con

un promedio de 6.0 ± 0.7 ; el rango para las mujeres fue de 5 a 7 con un promedio de 5.8 ± 0.9 ($p = 0.5011$).

El rango de sodio inicial para ambos sexos fue de 114 a 150 mEq/l con un promedio de 136.3 ± 7.9 mEq/l; el rango para los hombres fue de 114 a 144 mEq/l con un promedio de 134.3 ± 9.4 mEq/l; el rango para las mujeres fue de 128.6 a 150 mEq/l con un promedio de 138.4 ± 5.8 mEq/l. ($p = 0.233$). El rango de sodio final fue para ambos sexos de 114 a 145.5 mEq/l con un promedio de 136.2 ± 6.8 mEq/l, el rango para los hombres fue de 114 a 144 mEq/l con un promedio de 135.1 ± 8.0 mEq/l; el rango para las mujeres fue de 128 a 145 mEq/l con un promedio de 137.3 ± 5.6 mEq/l. ($p = 0.456$). El rango de potasio inicial fue para ambos sexos de 3.3 a 7.8 mEq/l con un promedio de 4.9 ± 1.1 mEq/l; el rango para los hombres fue de 3.3 a 7.8 mEq/l con un promedio de 5.3 ± 1.2 mEq/l; el rango para las mujeres fue de 3.7 a 6.7 mEq/l con un promedio de 4.5 ± 0.8 mEq/l. ($p = 0.074$) El rango de potasio final para ambos sexos fue de 3.5 a 6.7 mEq/l con un promedio de 4.5 ± 0.7 mEq/l; el rango para los hombres fue de 3.5 a 5.8 mEq/l con un promedio de 4.5 ± 0.7 mEq/l; el rango para las mujeres fue de 3.7 a 6.7 mEq/l con un promedio de 4.5 ± 0.8 mEq/l. ($p = 0.951$) El rango de cloro inicial fue para ambos sexos de 107 a 133 mEq/l con un promedio de 103.5 ± 26.0 mEq/l, el rango para

los hombres fue de 86 a 133 mEq/l con un promedio de 110.2 ± 13.3 mEq/l; el rango para las mujeres fue de 107 a 116 con un promedio de 96.1 ± 34.9 mEq/l ($p = 0.278$) El rango de cloro final fue para ambos sexos de 86 a 122 mEq/l con un promedio de 108.9 ± 8.5 mEq/l; el rango para los hombres fue de 86 a 122 mEq/l con un promedio de 110 ± 10.6 mEq/l; el rango para las mujeres fue de 100 a 116 mEq/l con un promedio de 107.5 ± 5.2 mEq/l. ($p = 0.560$).

MANIFESTACIONES EXTRARENALES

De los 27 pacientes, 10 (40.7%) (3 hombres y 7 mujeres) ($p = 0.059$) presentaron manifestaciones extrarenales, los 10 pacientes tuvieron quistes hepáticos, uno de ellos además tuvo quistes en bazo, otro quistes en páncreas, uno divertículos en colon y otro aneurisma cerebral no roto (3.75%) documentado por resonancia magnética.(fig. 14). 13 pacientes(48.1%) (9 hombres y 4 mujeres)($p = 0.002$) presentaron enfermedades asociadas las más frecuentes en los hombres fueron la enfermedad obstructiva crónica y la hipertrofia prostática, en las mujeres no hubo una prevalencia importante aunque una mujer presentó persistencia del conducto arterioso y otra hemorragia cerebral hipertensiva.

Enfermedad Renal Poliquística

Distribución por sexos

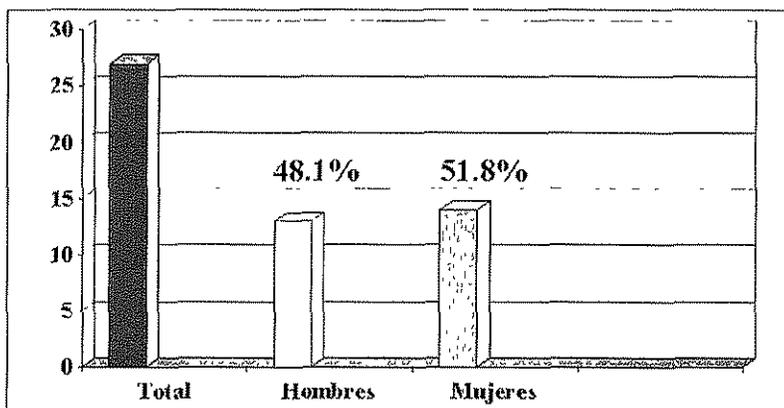


Figura 1

Enfermedad Renal Poliquística

Edad Promedio

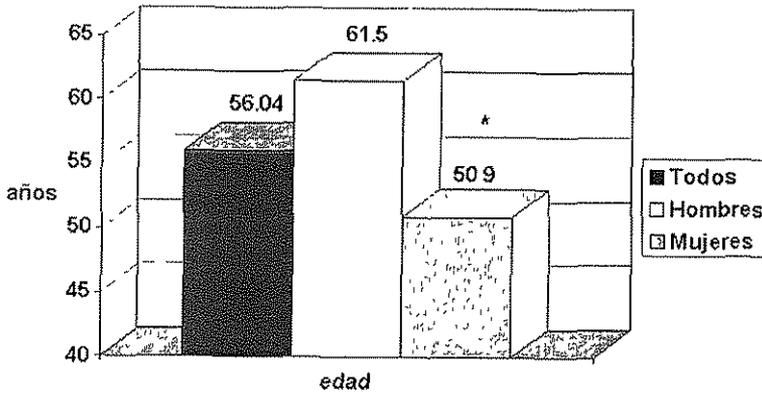


Figura 2

* p < 0.05 vs Hombres

Enfermedad Renal Poliquística

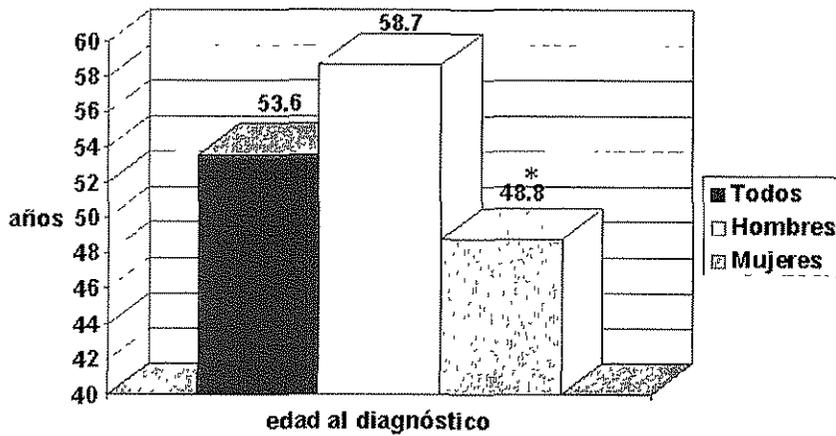


Figura 3

* p = 0.068

Enfermedad Renal Poliquística

Porcentaje de manifestaciones clínicas iniciales

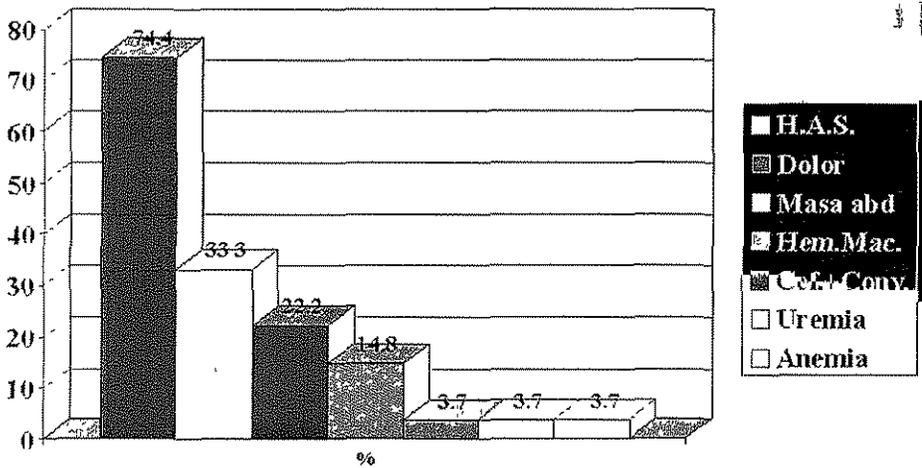


Figura 4

Enfermedad Renal Poliquística

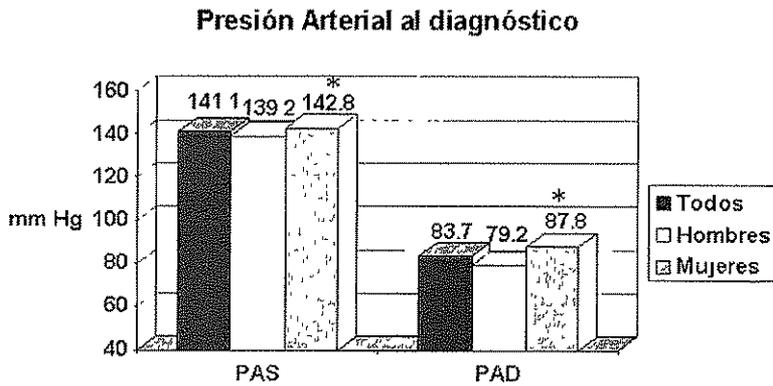


Figura 5

* S. $p=0.740$

* D. $p=0.220$

Enfermedad Renal Poliquística Hipertensión Arterial

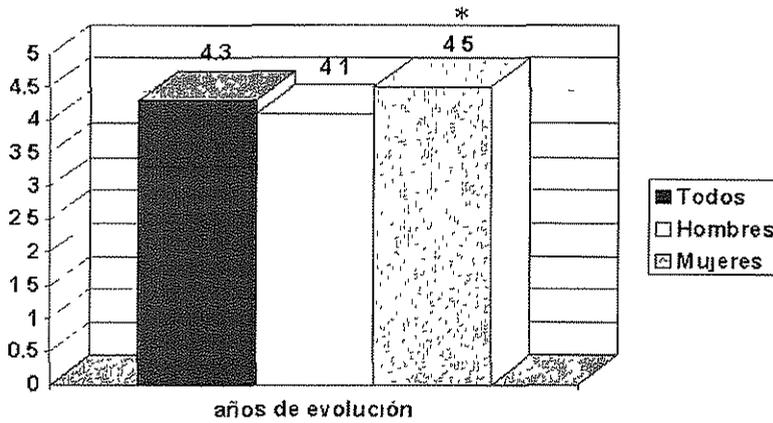


Figura 6

p=0.887

Enfermedad Renal Poliquística

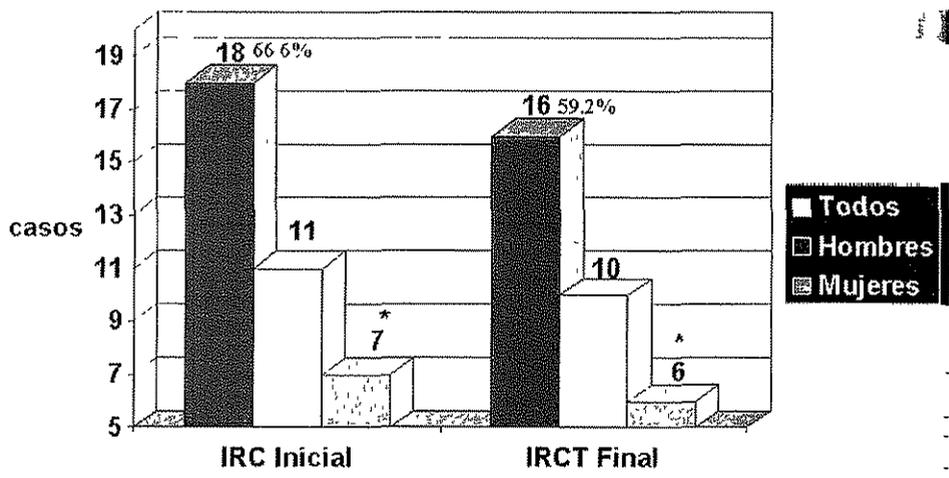
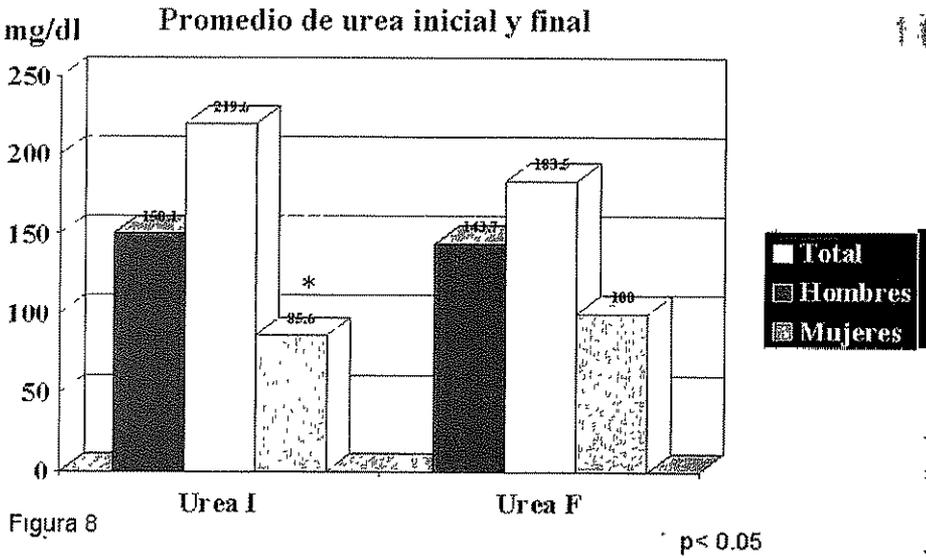


Figura 7

* p<0.05

Enfermedad Renal Poliquística



Enfermedad Renal Poliquística

Promedio de Cr. inicial y final

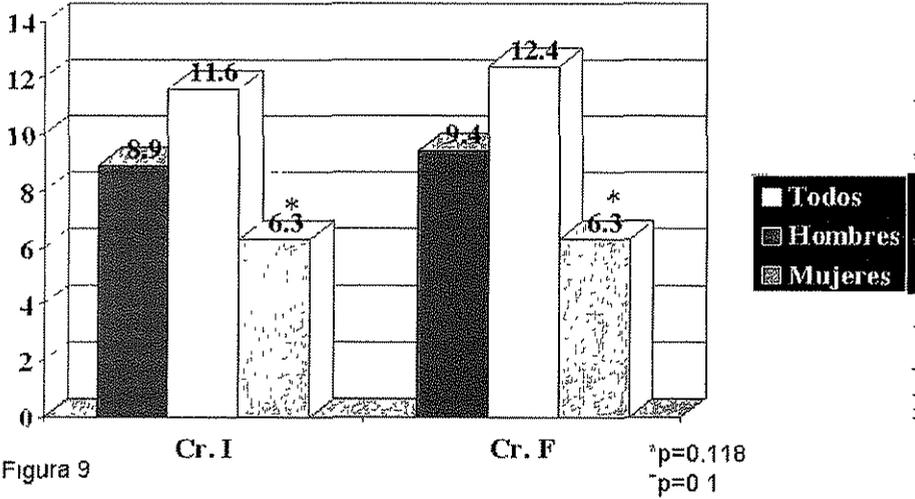


Figura 9

Enfermedad Renal Poliquística

Factores Asociados a ERCT

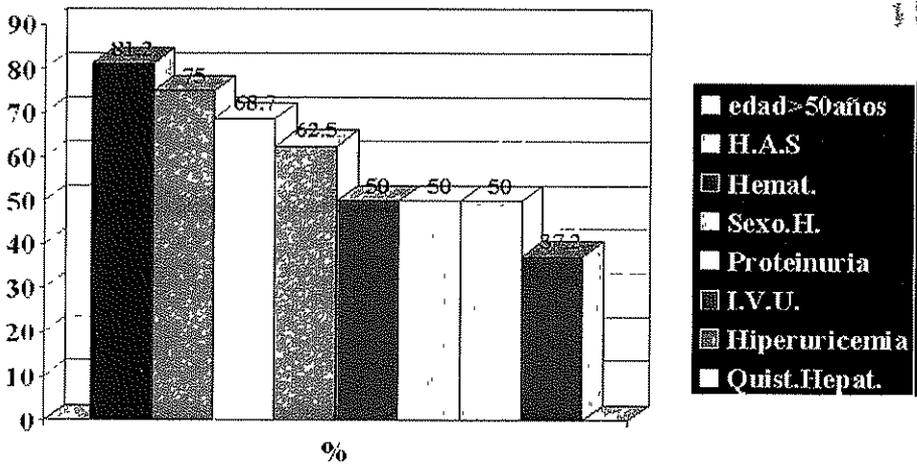


Figura 10

Enfermedad Renal Poliquística Hemoglobina y Hematocrito de ingreso

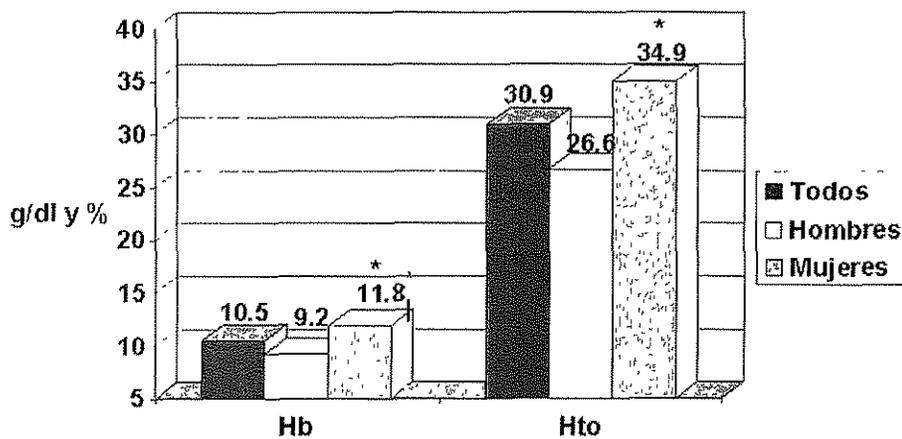


Figura 11

* p<0.05

Enfermedad Renal Poliquística

Otras manifestaciones Renales

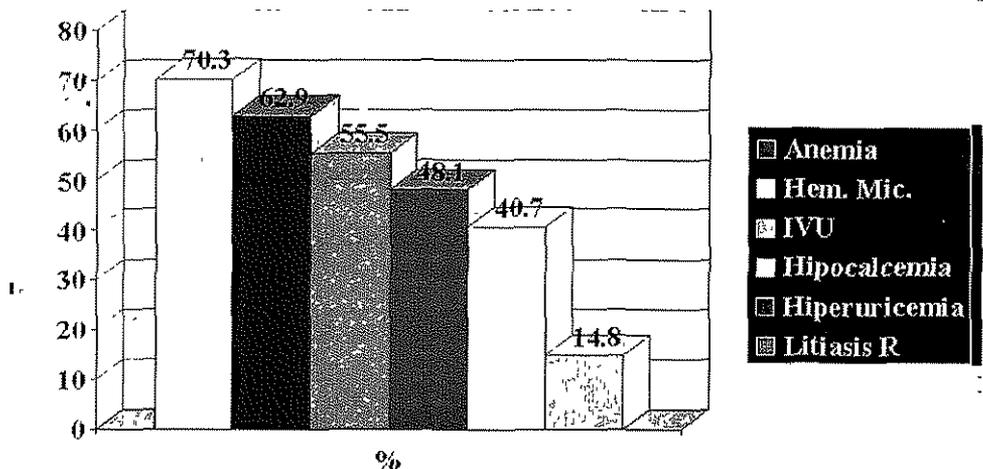


Figura 12

Enfermedad Renal Poliquística

Proteínas en orina de 24 hrs.

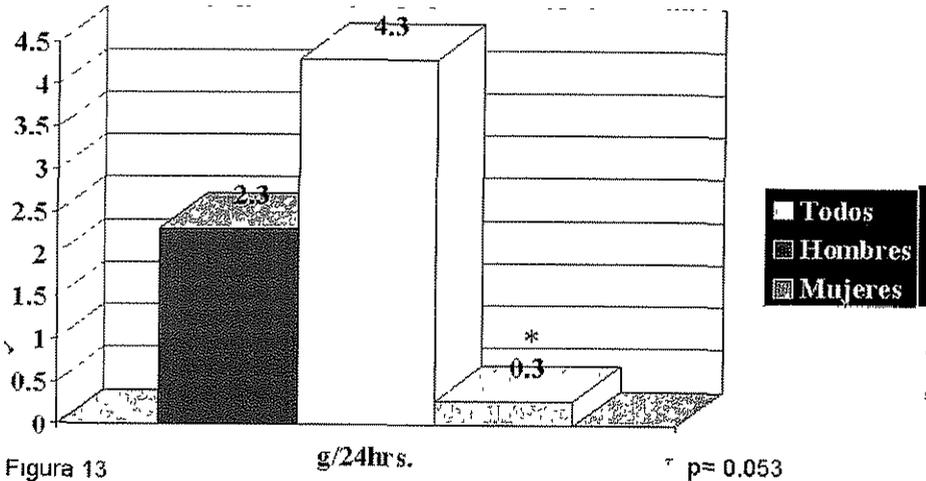


Figura 13

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Enfermedad Renal Poliquística

Manifestaciones Extrarenales

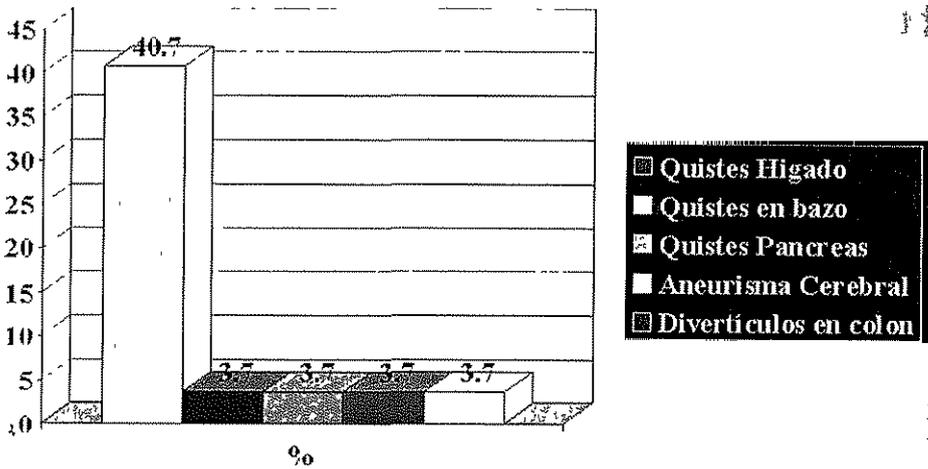


Figura 14

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

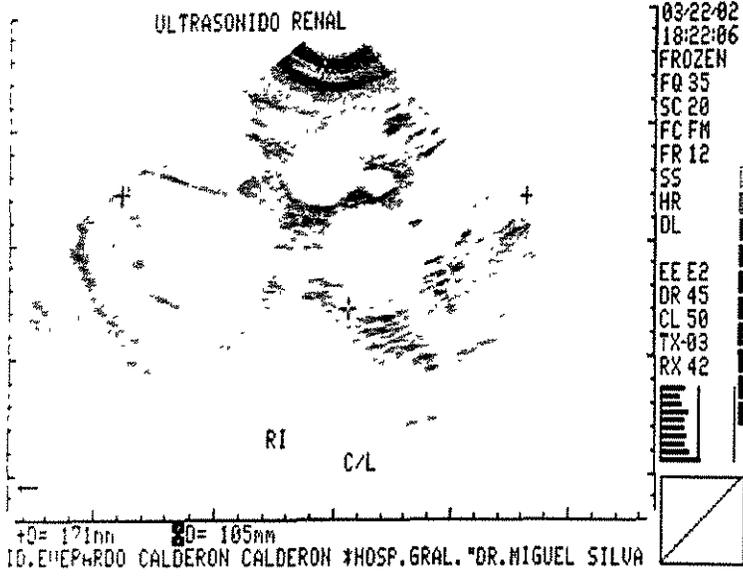


Imagen por ultrasonido de Enfermermedad Renal Poliquística

DISCUSION

En nuestro estudio la enfermedad renal poliquística afecta a ambos sexos por igual como lo reportado en la literatura mundial y en un estudio similar realizado en México, en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán en 1994-1996. El antecedente familiar de la enfermedad fue menor en nuestros pacientes, solo el 37.0%, muy similar a lo encontrado en los pacientes del INNSZ que fue del 36% comparado con lo reportado en la literatura mundial hasta del 60%. La edad promedio de nuestros pacientes al momento del ingreso fue de 56 años para todos los pacientes, aquí hubo una diferencia entre la edad promedio de los hombres que fue de 61.5 años con la de las mujeres que fue de 50.9 años pero esta diferencia no fue significativa. La edad promedio al diagnóstico fue para nuestros pacientes de 53.6 años, aquí también hubo una diferencia entre la edad promedio al diagnóstico de los hombres que fue de 58.7 años con la de las mujeres que fue de 48.8 años pero esta diferencia tampoco fue significativa.

El diagnóstico se realizó más tardíamente en nuestros pacientes comparado con lo reportado en el estudio del INNSZ que fue entre la segunda y tercera década de la vida, esto

podría explicarse por varios motivos que van. 1) desde que la expresión clínica de la enfermedad es en etapas más avanzadas de la vida en nuestros pacientes, 2) que acuden con menos frecuencia a consulta a nuestro Hospital sobre todo los hombres o 3) a la baja sospecha clínica de la enfermedad. Sin embargo, cabe mencionar que en la Hospital se realizó el 70.04% de los diagnósticos y que se hizo en el primer ingreso en la mayoría de los pacientes.

La hipertensión arterial sistémica fue la manifestación inicial más frecuente el 74.4% más alto que lo reportado en el INNSZ que fue del 52.2% pero similar a lo reportado en la literatura mundial que va del 50 al 75%. En 2 pacientes se requirieron 4 antihipertensivos para el control, pero la mayoría requirió 1 o 2 fármacos.

En el 60% de los casos en nuestro estudio la hipertensión se acompañó de otras manifestaciones, las más frecuentes fueron el dolor en el 33.3% comparado con el 60% reportado en la literatura, en Nutrición el dolor también ocupó el segundo lugar pero con un frecuencia del 41%.

La tercera manifestación en frecuencia en nuestro estudio fue el tumor abdominal como lo reportado en la literatura mundial y con una frecuencia similar del 22.2% y 21% respectivamente. La hematuria macroscópica tuvo un porcentaje en nuestros pacientes del 14.8%, menor comparado con la literatura mundial que es hasta del 50%, en el INNSZ se reportó una frecuencia del 32%. La infección de vías urinarias tuvo una frecuencia del 55.5% similar al 50% de lo encontrado en la literatura mundial, en el INNSZ se reportó una frecuencia del 26%. La litiasis renal tuvo una frecuencia del 14.8% menor a lo reportado en la literatura mundial del 20% y en el INNSZ del 20.4%. La proteinuria en el examen general de la orina tuvo una frecuencia del 33% similar a lo reportado en la literatura mundial del 30%, cabe señalar que nosotros hicimos pocas determinaciones de proteínas en la orina de 24 hrs y que en los hombres el promedio de proteínas en 24 hrs fue mayor que en las mujeres pero no fue significativo.

La evolución a enfermedad renal terminal en fase sustitutiva tuvo una alta incidencia en nuestros pacientes el 59.2%, comparado con el 45% que marca la literatura y solo un 12.5% reportado en el INNSZ. Nosotros encontramos los mismos factores de riesgo para la progresión a IRCT como la edad, el sexo, la raza (el único paciente de raza negra progresó en forma agresiva a

enfermedad renal terminal), la hipertensión arterial, la hematuria micro o macroscópica, la IVU y la proteinuria, además el 50% de nuestros pacientes que progresaron a IRCT tuvieron hiperuricemia asociada

Nosotros utilizamos la diálisis aguda con catéter rígido con igual frecuencia que el catéter Tenckhoff básicamente por dos motivos: el socioeconómico, la gravedad y la necesidad de tratamiento urgente de los pacientes, en un porcentaje muy bajo utilizamos hemodiálisis y nunca trasplante renal.

Las manifestaciones extrarenales tuvieron una frecuencia del 40.7% comparado con el 57% que reporta la literatura mundial, la más frecuente fue la presencia de quistes en el hígado sobre todo mujeres; los aneurismas cerebrales tuvieron una frecuencia de 3.7% similar a lo encontrado en la literatura mundial.

CONCLUSIONES

- 1.- El diagnóstico de ERPAD en nuestro Hospital se realizó principalmente en la sexta década de la vida
- 2.- Solo un porcentaje bajo de enfermos 37% tienen antecedente familiar de la enfermedad.
- 3.- En nuestro Hospital se diagnosticaron el mayor porcentaje de enfermos 74% y el método más utilizado fue el ultrasonido 92.5%.
- 4.- Los síntomas predominantes fueron la hipertensión arterial, el dolor y el tumor abdominal.
- 5.- El control de la hipertensión se realizó en un alto porcentaje el 70% con un solo antihipertensivo.
- 6.- Como dato relevante en nuestros pacientes no se documentó hipostenuria.
- 7.- El dato de laboratorio más frecuentemente encontrado fue la anemia normocítica normocrómica en el 70.3% de los pacientes.
- 8.- Un alto porcentaje 59.2% de nuestros pacientes progresaron a enfermedad renal terminal en fase sustitutiva.
- 9.- El catéter rígido continúa siendo un recurso útil para nuestros pacientes debido a la gravedad con la que ingresan.
- 10.- La principal manifestación extrarenal fueron los quistes hepáticos en un 40.7%

BIBLIOGRAFIA

- 1) Patricia A. Gabow; M.D. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Review Article. The New England Journal of Medicine. Vol. 329. No.3. 1993. 332-342.
- 2) Jared J Grantham. Mechanisms of Progression in Autosomal Dominant Polycystic. Kidney International. Vol. 52. Suppl. 63. 1997. 93-97.
- 3) J. Thomas Hjelle y col. Endotoxin and Nanobacteria in Polycystic Kidney Disease. Kidney International. Vol 57. 2000 2360-2374.
- 4) Arlene B. Chapman, M.D. y col. The Renin- Angiotensin-Aldosterone System and Autosomal Dominant Polycystic. The New England Journal of Medicine Vol 323. No.16. 1990. 1091-1096.
- 5) David Woo, P H.D. Apoptosis and Loss of Renal Tissue in Polycystic Kidney Diseases. The New England Journal of Medicine. Vol. 33 No. 1 1995 18-25.
- 6) William E. Sweeney Jr. y col. Treatment of Polycystic kidney Disease with a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor. Kidney International. Vol. 57. 2000. 33-40.
- 7) Martin Zeier y col. Renal Histology in Polycystic Kidney Disease with Incipient and Advanced Renal Failure. Kidney International Vol 42. 1992. 1259-1265.
- 8) Godela M. Fick-Brosnahan y col. Progresión of Autosomal - Dominant Polycystic Kidney Disease in Children. Kidney International. Vol 59 2001 1654-1662

- 9) Elsa Bello-Reuss y col. Angiogenesis in Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney International*. Vol. 60 2001. 37-45.
- 10) Tamio Yamaguchi y col. cAMP Stimulates the in Vitro Proliferation of Renal Cyst Epithelial Cells by Activating, the Extracellula Signal- Regulated Kinase Pathway. *Kidney International*. Vol. 57. 2000. 1460-1471.
- 11) George A. Tanner y col. Citrate Therapy for Polycystic Kidney in rats *Kidney International*. Vol. 58. 2000. 1859-1869.
- 12) Nick Hateboer y col. Location of mutations within the PKD2 gene influences clinical outcome. *Kidney International*. Vol. 57. 2000. 1444-1451.
- 13) Qi Qian y col. Treatment prospect for autosomal-dominant polycystic. *Kidney International*. Vol. 59. 2001 2005-2022.
- 14) Dorien JM Peters y col. Autosomal dominant polycystic kidney disease: modification of disease progresión. *Lancet*. Vol. 358. 2001. 1439-1444.
- 15) Gonzalez - Correa. Tesis de postgrado ERPAD. INNSZ. 1996.