



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

Facultad de Medicina

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS

Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Departamento de Genética

**ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA
AUTOSÓMICA DOMINANTE:
ANÁLISIS CLÍNICO-GENÉTICO**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE
GENÉTICA**

PRESENTA:
JORGE ALBERTO GUTIÉRREZ GONZÁLEZ

DIRECTOR DE TESIS:
DR. OSVALDO MAXIMO MUTCHINICK BARINGOLTZ

CO-TUTOR DE TESIS:
LIC. LEONORA LUNA MUÑOZ

**CIUDAD DE MÉXICO
JULIO 2016**



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.

Agradecimientos

A Dios por haber puesto en mi camino las siguientes personas en esta etapa de mi vida:

A mis padres, Martha y Rosalio, ya que por ellos he llegado hasta este punto de mi vida por su gran apoyo y amor incondicional; no lo tuve todo pero nunca me faltó algo.

Al Dr. Osvaldo M. Mutchinick, por su apoyo y dirección para realizar este trabajo y a la Lic. Leonora Luna, por su ayuda en la descripción y análisis de la información.

A mi compañero el Dr. Adolfo Aguayo por su ayuda durante toda la residencia para buscar y analizar bases de datos de mutaciones, así como realizar una redacción profesional. A Jennifer Martínez, Edmar Benítez y demás compañeros del Departamento de Genética con quienes compartí esos años de mi residencia.

Al Dr. Ricardo Correa y a la Dra. Sonia Rodríguez del Departamento de Nefrología, quienes siempre apoyaron y aportaron ideas para la realización de este mi trabajo de tesis.

Al Lic. Fermín Álvarez y Tomas Barrientos del Departamento de Archivo, quienes apoyaron de forma vital para la recolección y revisión de información antigua del Instituto.

A mi hermano Arturo y a Arlene Herrera por su conocimiento para utilizar Excel y edición de información.

Finalmente, pero no menos importante, quiero agradecer a todos los pacientes y familiares de estos con quienes tuve contacto y soportaron mis inquisitivas y molestas preguntas sobre su enfermedad renal.

“We shall assume the structure of a gene to be that of a huge molecule, capable only of discontinuous change, which consists in a rearrangement of the atoms and leads to an isomeric molecule. The rearrangement may affect only a small region, and a vast number of different rearrangements may be possible. The energy thresholds, separating the actual configuration from any possible isomeric ones, have to be high enough (compared with the average heat energy of an atom) to make the change-over a rare event. These rare events we shall identify them as spontaneous mutations.”

Erwin Schrödinger

ÍNDICE

	Página
1) Introducción	5
1.1 Epidemiología	
1.2 Biología Molecular	9
<i>Genes identificados, Importancia del Cilio Primario en la Nefrogénesis, Quistogénesis, Hipótesis del “Segundo Evento”, crecimiento de Quistes y Posible Terapia Futura</i>	
1.3 Manifestaciones Clínicas	15
1.3.1 Renales:	
A) Clínicas: HAS, incapacidad para concentrar orina, dolor abdominal y flancos	
B) Paraclínicas: hematuria, proteinuria, biometría hemática y litiasis	
1.3.2 Extra-Renales: quistes hepáticos, quistes pancreáticos y aneurismas cerebrales	
1.3.3 Otras frecuentes: cardiopatías, divertículos, hernias y nefrectomía	
1.3.4 Crónicas poco frecuentes: vasculares, quistes aracnoideos, quistes en vesículas seminales, bronquiectasias y cáncer renal	
1.3.5 Prenatales	
1.4 Diagnóstico	28
1.4.1 Con Antecedentes Heredofamiliares: criterios de imagen, pacientes (a)sintomáticos, mutación familiar (des)conocida, USG dudoso, infancia, grados de recomendación	
1.4.2 Sin Antecedentes Heredofamiliares	
1.4.3 Prenatal	
1.4.4 Molecular: técnicas, preimplantación	
1.5 Tratamiento	34
1.5.1 Estilo de Vida: ingesta de líquido y dieta	
1.5.2 Farmacológico: control TA, estatinas, somatostatina Antagonistas de vasopresina, rapamicina (mTOR), otros, grados de recomendación	
1.5.3 TSR: diálisis peritoneal, hemodiálisis, dolor crónico nefrectomía, trasplante renal	
1.6 Pronostico	42
1.6.1 Factores: genéticos, HAS, tamaño renal, inicio temprano, proteinuria, sexo masculino, bajo peso al nacer	
1.6.2 Crecimiento Quístico	
1.6.3 Embarazo	
1.6.4 Muerte	
1.7 Estudio y Diagnóstico Diferencial	46
1.7.1 Enfermedades Congénitas Hereditarias: ERPAR, enfermedades glomeruloquísticas y quísticas medulares	

	Pagina
<i>1.7.2 Enfermedades Congénitas No Hereditarias: Displasia renal, displasia renal multiquística, displasia obstructiva o quística renal,</i>	50
<i>1.7.3 Enfermedades No Congénitas Ni Hereditarias: tumores quísticos renales, quistes renales simples</i>	
1.8 Anexo: ERPAD en la infancia <i>Manifestaciones, estudio y diagnóstico, tratamiento, pronóstico</i>	56
 2) Planteamiento del Problema	62
2.1 Justificación	
2.2 Objetivos: general y específicos	
2.3 Diseño del Estudio	
2.4 Pacientes y Métodos: población de estudio, criterios de inclusión y exclusión, variables clínico-genéticas	
2.5 Recolección de Datos	
2.6 Limitaciones	
2.7 Análisis Estadístico	
2.8 Consideraciones Éticas	
 3) Resultados	66
 4) Discusión y Conclusiones	77
 5) Bibliografía	81

1) INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante (ERPAD) es la nefropatía más común de origen monogénico en todo el mundo, su prevalencia es aproximadamente en 1 de cada 400 a 1,000 recién nacidos vivos (RNV) y se hereda de manera autosómica dominante con penetrancia completa. Se estima que menos de la mitad de los pacientes serán diagnosticados debido que la enfermedad frecuentemente no presenta sintomatología clínica alguna [1, 2]. La etiología de esta explicada por mutaciones en los genes *PKD1* y *PKD2* (*Polycystic Kidney Disease 1* y *2*), cuyos productos proteicos codifican para Poliquistina 1 y 2 respectivamente. Los dos loci son segregados de manera completamente independiente debido a que están localizados en diferentes cromosomas: *PKD1* en 16p13.3 y *PKD2* en 4q21. Esta nefropatía genética se caracteriza por un lento desarrollo (décadas) de dilataciones esféricas en toda la nefrona, aunque la diferenciación inicial a nefrona/sistema colector es normal. La patología es focal con áreas de nefronas anormales distribuidas entre áreas normales. La pared tubular, la cual está alineada por una única capa de células epiteliales, se expande y luego rápidamente se cierra, apartándose del túbulo de origen, lo que la diferencia de Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Recesiva (ERPAR) donde los quistes se mantienen conectados a la nefrona de origen [2]. Inicialmente los quistes pueden localizarse en la nefrona distal y túbulo colector pero en etapas tardías, se distribuyen a corteza y medula por igual. Mientras los quistes aumentan de tamaño, alteran grandemente la integridad funcional del parénquima renal restante. Aproximadamente 50% de los pacientes progresarán a Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT), requiriendo algún tipo de terapia de sustitución renal (TSR). Aunque la edad típica de inicio clínico es en la 3^a-5^a década de la vida, rara vez (<1%) se puede presentar in-útero o en el periodo neonatal con cambios similares a ERPAR [3]. Alteraciones extrarrenales visibles por estudios de imagen incluyen quistes en otros órganos como hígado, vesículas seminales, páncreas y membrana aracnoidea. También hay alteraciones no quísticas como aneurismas arteriales intracraneales y coronarios, dolicoectasias, dilatación de raíz aortica, prolapso de la válvula mitral y hernias de pared abdominal.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia estimada al nacimiento es de 1:400 a 1,000 RNV; sin embargo esta enfermedad es raramente identificada prenatalmente [1] debido a que por ultrasonografía (USG) los riñones prenatalmente parecen normales. Se ha mencionado que mutaciones en *PKD1* son responsables de 96% de los casos de ERPAD [4], sin embargo estudios recientes han encontrado una menor incidencia de este en otras regiones del mundo: 86% en Europa [5] y 74% en Canadá [6]. Estos resultados posiblemente pueden ser debidos a que pacientes

con mutaciones en *PKD2* tienen una presentación clínica de la enfermedad de manera más leve y tardía lo que podría llevar a un diagnóstico retrasado como la formación de quistes macroscópicos, así como Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), cólico renal y necesidad de TSR secundaria a ERCT, la cual finalmente será la que determinara el pronóstico en estos pacientes. ERPAD representa la causa de aproximadamente del 5% de los pacientes que inician diálisis anualmente en Estados Unidos [7].

En la publicación de un grupo europeo se incluyeron 333 pacientes con mutaciones en *PKD1* y 291 en *PKD2*, estos últimos presentaban menos HAS, hematuria macroscópica y progresaron a ERCT a una edad media más avanzada en comparación con el grupo de *PKD1* (54 vs. 74 años) [8]. En otro estudio mutaciones en *PKD1* estuvieron presentes en 85% y en *PKD2* en 15% de pacientes, respectivamente en un estudio de pacientes que sabían tenían ERPAD [9]. Al contrario, la frecuencia de *PKD2* fue mayor (27%) en estudios poblacionales que incluían individuos en riesgo de presentar ERPAD, pero no tenían evidencia clínica de la enfermedad. Dado que pacientes con mutaciones en *PKD1* progresan a ERCT o mueren a una edad más temprana comparada con aquellos con *PKD2*, estudios en pacientes más viejos demuestran una proporción más elevada de la enfermedad atribuible a *PKD2*. En un estudio de 46 pacientes con ERPAD quienes no habían iniciado aun diálisis a los 63 años, 18 tuvieron mutaciones en *PKD2*. Esto contrasta con lo que en 4 de 40 pacientes <63 años que sirvieron de grupo control. En un estudio canadiense [6] se incluyeron a 484 pacientes donde la presencia de al menos un familiar afectado con ERPAD ≤ 55 años que fue altamente predictivo de mutación en *PKD1*. En contraste, una función renal conservada sin necesidad de TSR y desarrollo de ERPAD después de los 70 años en, al menos un familiar afectado, fue altamente predictivo de una mutación en *PKD2*. El Valor Predictivo Positivo (VPP) fue de 100% para ambos estudios con una sensibilidad de 73 y 74% respectivamente.

Ha habido evidencia que estos dos genes tienen un efecto sinérgico. Una familia ha sido reportada que segregaba ambos loci mutados por ramas distintas, en la cual un progenitor tenía mutación en *PKD1* y el otro en *PKD2*. Los dos miembros con los dos loci mutados evolucionaron a ERCT aproximadamente 20 años antes que los miembros afectados con mutación en solo uno de los genes. En pocas familias con ERPAD no ha sido posible relacionarlas con mutaciones en cualquiera de los loci. Sin embargo un tercer gen candidato no ha sido identificado. Un estudio que revaloró cinco de esas familias y demostró que la falta de relación fue debida a un mal diagnóstico, contaminación de la muestra de DNA y errores de genotipificación. Pocas familias tienen un defecto no relacionado a cualquiera de estos locus, sin embargo, otras mutaciones responsables de ERPAD no han sido identificadas [10].

1.2 BIOLÓGÍA MOLECULAR

PKD1 es un gen grande de 46 exones y varios pseudogenes. Los exones 1-33 codifican 2/3 de la totalidad del producto y comparten secuencias muy similares a genes contiguos, haciendo que sea difícil realizar tamizaje de mutaciones en esta región. En contraste *PKD2* es un gen pequeño y la búsqueda de mutaciones es más sencilla [11]. Las Poliquistinas 1 y 2 son los productos funcionales codificados por los genes *PKD1* y 2 respectivamente. La Poliquistina 1 (4,000 aminoácidos) pasa por una variedad de procesos postraduccionales; eg: estímulos mecánicos intracelulares hacen que se libere la cola citoplasmática, la cual es posteriormente translocada al núcleo donde activa vías transcripcionales como AP-1 (*activating protein-1*). Contrastantemente la Poliquistina 2 es un canal permeable a calcio miembro de la familia TRP (*transient receptor potential*) de canales de cationes no selectivos. Las Poliquistinas interactúan entre ellas intracelularmente debido a la gran homología de sus carboxilos terminales aunque su localización sistémica ha sido controversial debido a problemas con la especificidad de anticuerpos realizado en estudios previos: las Poliquistinas se localizan en epitelio tubular renal, ductillos biliares hepáticos y ductos pancreáticos, todos siendo lugares donde se forman quistes [12]. Las Poliquistinas se sobreexpresan en la mayoría, pero no en todos, los epitelios de los quistes en riñones de pacientes con ERPAD. Las Poliquistinas son proteínas integrales de membrana que se encuentran principalmente en membranas plasmáticas, pero igualmente en el Cilio Primario (el cilio primario es un organelo que se origina de la superficie de la mayoría de las células y actúa como sensor espacial derecha-izquierda en la diferenciación celular y facilitando interacciones entre la célula y su ambiente).

1.2.1 Genes Identificados

Estudios propuestos a analizar la estructura del producto de Poliquistina 1 y su localización en la membrana celular en cultivos sugieren que está involucrada como adhesivo en interacciones proteína-proteína, célula-célula y/o célula-matriz extracelular. Además puede existir en un complejo con E-cadherina y otras cateninas, las cuales están involucradas en adhesión celular. Una mutación causaría anomalías en estos procesos diversos, produciendo una diferenciación epitelial anormal; así como la expresividad variable de la ERPAD. La demostración in-vitro de alteraciones en la tubulogénesis de células derivadas de quistes en riñones con ERPAD es compatible con esta hipótesis. Un ligando no se ha identificado, sin embargo la Poliquistina 1 puede modificar factores de transcripción vía AP1, la cual está involucrada en la regulación de proliferación y supervivencia celular [13].

La Poliquistina 2 se cree está involucrada en señalización usando el ion calcio. Estudios de expresión usando poliquistina L (proteína con gran homología y canales de cationes TRP) muestran que su función como canal es permeable para calcio, sodio y potasio [14]. En el riñón se localiza predominantemente en las células principales de los

túbulos colectores medulares. Otros estudios sugieren que se expresa en túbulos distales, colectores y región ancha ascendente en riñones normales [15, 16]. Se ha localizado también en el retículo endoplásmico y no en la membrana plasmática en algunos, pero no en todos los reportes. También se ha localizado en el Cilio Primario y en quistes de riñones con ERPAD.

Las interacciones entre las dos Poliquistinas crean un nuevo flujo de cationes, permeables a calcio, de manera no-selectiva, sin embargo el papel exacto de la tipo 1 aquí no está del todo claro. Esta actividad no se observa de manera aislada en cualquiera de las dos o con proteínas mutantes incapaces de heterodimerización [17]. Dado que la clínica de ambos genes es la misma, se ha sugerido que las poliquistinas interactúan en algún momento en vía(s) de señalización comunes: ambas se expresan similarmente en localizaciones (sub)celulares, sin embargo la sobreposición no es completa. La Poliquistina 1 parece activar la vía JAK-STAT para inducir arresto en el ciclo celular, mientras que la tipo 2 funciona como cofactor esencial de este proceso. La activación de esta vía es inhibida por mutaciones que alteran la interacción entre ambas Poliquistinas vía sus dominios enrollados carboxilo terminal. Hay mutaciones que ocurren de forma natural que alteran esta interacción y ambas aparentemente regulan la señalización vía proteínas G; el carboxilo terminal de la tipo 1 puede unir proteínas G heterotrimericas, mientras que la tipo 2 interactúa con la tipo 1 para antagonizar la señal [18].

Algunas pruebas moleculares han permitido detectar una gran cantidad de mutaciones para estos dos genes, la mayoría siendo privadas. La mayoría de estas mutaciones son de tipo sin-sentido, cambio del marco de lectura, alteraciones del sitio de splicing que provocan proteínas truncadas e inactivas. La relación genotipo-fenotipo de hasta un tercio de mutaciones no queda del todo clara. Respecto a la nefropatía esta es muy variable. Algunas mutaciones en *PKD1* de sentido-erróneo disminuyen pero no inactivan la actividad proteica (alelos hipomórficos). Estas se asocian a una forma leve de ERPAD similar a mutaciones en *PKD2*. Además, la gran variabilidad intrafamiliar de manifestaciones renales de la ERPAD sugiere una contribución de otros factores para su expresión clínica como de genes modificadores, independientemente del tipo de mutación. La identificación de estos modificadores será complicada dado que múltiples genes se cree están involucrados produciendo cada uno algún efecto discreto [19].

PKD1 está localizado de manera contigua con el gen *TSC2*, uno de los genes responsables del Complejo Esclerosis Tuberosa, una enfermedad genética caracterizada principalmente por presencia de angiomiolipomas y quistes renales. Deleciones contiguas que afecten a ambos causan una forma rara pero grave de ERPAD que se asocia con la presentación de ERCT en la infancia o adolescencia temprana.

1.2.2 Importancia del Cilio Primario en la Nefrogénesis

Virtualmente todos los productos proteicos que han sido implicados en el espectro de enfermedades quísticas en humanos y animales están relacionados con el Cilio Primario de las células renales tubulares, incluyendo a las Poliquistinas 1 y 2, Fibroquistina (Enfermedad Poliquística Autosómica Recesiva) y productos de genes en Nefronoptisis. Una hipótesis es que las alteraciones de la función ciliar riñones mutantes con ERPAD interfieren directamente con la habilidad de su epitelio para censar correctamente el flujo laminar. Como ejemplo la entrada de calcio aumentada como respuesta al flujo fisiológico no ocurre en las monocapas del epitelio renal donde no hay Poliquistina 1 o si las células han sido tratadas con anticuerpos contra cualquiera de las 2. La alteración del Cilio Primario puede inducir la formación de quistes al interrumpir la orientación normal del epitelio tubular (polaridad de células planares) [20-22]. En vez de mantener una geometría tubular alargada normal, si se altera la señalización de la polaridad, se produce una dilatación sacular tubular, que progresivamente se volverá un quiste. Aunque ambas Poliquistinas se encuentran en el Cilio Primario, el mecanismo por el cual las mutaciones en los genes conllevan a la formación de quistes se mantiene controversial. Una posibilidad es que la incapacidad de censar el flujo por alteraciones en el complejo de Poliquistinas pudiera resultar en la disminución del flujo intracelular de calcio, simulando señalizaciones AMPc. La evidencia más fuerte de que las Poliquistinas pudieran actuar como sensores es dada por el manifestación de que ratones mutantes para *PKD2* presentan *situs inversus*, un fenotipo clásicamente asociado con la función ciliar deficiente durante la embriogénesis. Hay que recordar también que otras estructuras hechas de cilios están conectados a estructuras centrosómicas, las cuales a su vez pudieran jugar un papel importante en el control y regulación de la progresión del ciclo celular, por lo que si hubiera alteraciones en el aparato cilio-centrosómico posiblemente resultaría una proliferación celular anormal [23]. La mayoría de las proteínas asociadas con el síndrome de Bardet-Biedl (quistes/displasia renal) también se localizan en estructuras centrosómicas.

1.2.3 Quistogénesis

Los mecanismos responsables por los que se forman los quistes en ERPAD no se comprenden del todo. Se han propuesto un número de teorías como el debilitamiento de la membrana basal tubular y obstrucción intratubular por hiperplasia celular; sin embargo hay poca evidencia que soportan estas hipótesis [24]. Adicionalmente se ha observado que en células mutantes, pero en células epiteliales normales, la formación de quistes cuando crecen en cultivos sugiriendo una alteración genética que directamente promueve la formación de quistes. Los quistes en ERPAD derivan de diferentes segmentos de la nefrona y las células epiteliales que alinean los quistes aparentan retener sus funciones de transporte. Las concentraciones de sodio varían dentro de los quistes, generalmente siendo <60 mEq/L (quistes bajos en sodio) o >75 mEq/L (quistes altos en sodio). Se ha propuesto que los del alto contenido se originan del túbulo proximal (particularmente los que tienen

una concentración similar al plasma), mientras que los de bajo contenido de la nefrona distal (lugar en donde una concentración urinaria de sodio es normal). Sin embargo, revisiones histológicas cuidadosas han sido incapaces de confirmar estas relaciones dado que las concentraciones de sodio se encuentran en un continuo dentro los quistes, no solo valores altos y bajos [25].

Los quistes inicialmente empiezan como dilataciones en túbulos intactos que están en contacto con la nefrona y se llenan por filtración glomerular (FG). En contraste, los quistes más grandes pierden su conexión con nefronas funcionantes conforme alcanzan un tamaño de 2-3 mm. El crecimiento de esta manera resulta de la secreción de líquido hacia el quiste (no FG) y se asocia con hiperplasia del epitelio quístico que puede reflejar un arresto subyacente en la maduración. El líquido, por un mecanismo no identificado, promueve la secreción por un secretagogo de lípidos y formación de quistes cuando es adicionado al cultivo de células tubulares renales. La proporción de aumento de volumen total renal fue evaluado por un estudio clínico [26] donde 232 pacientes con ERPAD sin azoemia fueron seguidos por 3 años usando Resonancia Magnética (RM) para medir los cambios en el tamaño renal y de los quistes encontrando como que resultados: un aumento medio de 204 mL (5.3%) en el volumen total renal, el incremento medio fue mayor en mutaciones en *PKD1* que en *PKD2* (245 vs. 136 mL), el volumen quístico total aumentó en un rango promedio de 218 mL, una medición inicial mayor del volumen renal total se asoció con una progresión más rápida en la pérdida de la función renal, un volumen de >1500 mL estuvo presente en 135 pacientes y se asoció con una disminución media de la proporción de FG de 4.3 mL/min/año.

1.2.4 Hipótesis del “Segundo Evento”

Una característica a resaltar de la ERPAD es su gran expresividad variable. Aunque la mutación heredada está presente en todas las células, los quistes se forman en <10% de los túbulos y dentro de los túbulos la dilatación quística es focal [27]. La revisión de quistes renales individuales de pacientes con mutaciones en *PKD1* mostró que estos eran monoclonales. Así, los quistes pudieron formarse cuando hubiera pérdida del haplotipo normal en presencia de la mutación de un *PKD1*. Este concepto se basa en la demostración de pérdida de heterocigocidad por mutaciones somáticas (adquiridas, no heredadas) dentro de un individuo. Este modelo ha sido cuestionado por algunos autores por el bajo porcentaje (<30) de quistes por *PKD1* que presentan pérdida de heterocigocidad o mutaciones somáticas. Una posible explicación es que solamente la región no-duplicada es fácilmente analizada para mutaciones intragénicas. Contrastantemente cuando se analizan pacientes con mutaciones en *PKD2*, 80% de los quistes renales y hepáticos presentan mutaciones inactivantes somáticas [28].

Evidencia que apoya esta teoría viene de estudios en modelos murinos: quistes renales y pancreáticos se desarrollan en ratones homocigotos *knock-out* para cualquiera de

los dos genes, pero no en forma heterocigota [29]. Un alelo *PKD2* inestable fue diseñado para tuviera recombinaciones homologas al azar, lo que resultaría en un alelo anulado de manera postnatal, esto mimetizaría la acumulación progresiva de mutaciones somáticas en humanos; cuando este alelo se combinaba con *PKD2* mutado, los ratones desarrollaban quistes renales, falla renal y muerte temprana. Ratones mutantes con alteraciones en el sitio de splicing que reducían significativamente los niveles funcionales de la Poliquistina 1 funcional desarrollaban quistes renales, lo que es consistente con esta hipótesis dado que la formación empieza cuando los niveles bajos rebasan un umbral. Además los reportes en pacientes con mutaciones hipomórficas homocigotas de *PKDI* o con una mutación hipomórfica asociada a una segunda mutación inactivante sugieren que hay “un umbral para la formación de quistes” en humanos. Una dosis de Poliquistina funcional que cae debajo de un umbral de funcionalidad crítico (10-30% de la función normal) en células epiteliales tubulares puede ser suficiente para iniciar la formación de quistes. Se ha propuesto que el caer debajo del umbral conlleva a una secreción de líquido anormal, proliferación celular mal regulada y apoptosis, lo que promovería el crecimiento de los quistes por múltiples vías de señalización [30].

El momento cuando *PKDI* es inactivado es otro factor que puede modificar la gravedad de la nefropatía, lo que sugerirá la existencia de un interruptor de desarrollo. En un modelo murino, la inactivación del gen en los primeros 13 días de nacimiento, cuando todavía no termina la nefrogénesis, se manifiesta como una poliquistosis muy grave dentro en las primeras 3 semanas. Contrastantemente si se inactiva después de 14 días, se produce una variedad menos agresiva con la formación de quistes después de 5 meses. En este último modelo el proceso puede ser acelerado por una lesión renal agregada (“modelo del tercer evento”). Estas observaciones sugieren que factores adicionales, como otras vías de señalización (in)activadas, se necesitan para el crecimiento de los quistes.

1.2.5 Crecimiento de los quistes y posible terapia molecular futura

Algunos quistes en modelos humanos y murinos tienen bombas Na-K-ATPasa localizadas parcialmente en la membrana luminal, en vez de en la basolateral, donde normalmente regulan la reabsorción tubular de sodio. La translocación de estas bombas favorecerían la secreción intracelular de sodio y agua errónea ayudando a su crecimiento; esta parece ocurrir de manera temprana en el desarrollo de quistes y pudiera reflejar una desdiferenciación celular como “tercer evento”. El producto del gen *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) se ha localizado en membranas apicales de células con ERPAD [31]. Este canal funciona como canal de cloro dependiente de AMPc y se ha postulado que contribuye para el crecimiento de los quistes: individuos con ERPAD y Fibrosis Quística (FQ) presentan una nefropatía y hepatopatía menos grave que en familias sin FQ; a diferencia de células epiteliales renales normales, el crecimiento de células con ERPAD in-vitro, así como agrandamiento de sus quistes, es estimulada grandemente por la adición de AMPc al medio de cultivo. Los inhibidores moleculares de *CFTR* enlentecen la

expansión progresiva de quistes in-vitro y en modelos murinos por lo que estos hallazgos apoyan fuertemente el papel patogénico de la secreción epitelial de cloro en la generación y mantenimiento del líquido en los quistes en ERPAD [32].

Recientemente fármacos dirigidos en interferir en la señalización y/o homeostasis del calcio en modelos murinos con poliquistosis han concluido que: la administración de antagonistas del receptor V2 de vasopresina previenen el crecimiento renal e inhiben la formación de quistes al disminuir los niveles de AMPc renales de este modo se han validado en distintos tipos de estudios de casos y controles, aleatorizados, que pudieran proveer el primer tratamiento basado en evidencia para pacientes con ERPAD. Al aumentar la concentración intracelular de calcio con Triptolide (un extracto herbolario chino que antagoniza con la Poliquistina 2, se induce la liberación de calcio disminuyendo la proliferación de quistes celulares, además de que reduce la gravedad de ERPAD por *PKDI* en modelos murinos y ahora se están llevando ensayos clínicos fase II [33]. Los bloqueadores de calcio clásicos (eg: verapamilo) aumentan la progresión de ERPAD en modelos de rata que no es causada por mutaciones en *PKD*.

La activación de la proteína mTOR podría contribuir al aumento de tamaño de los quistes en ERPAD, por el contrario en un estudio la inhibición con rapamicina (Sirolimus) ha preservado la función renal e inhibió la proliferación celular epitelial y fibrosis en modelos de ratón *knock-out* para *PKDI*; ensayos clínicos sugieren que estos inhibidores podrían disminuir el aumento de volumen hepático y renal pero sin preservar su función a corto plazo [34]. Esta eficacia limitada puede ser debida a la disminución de tejido funcional. Adicionalmente, la toxicidad es una preocupación importante que pudiera limitar su eficacia terapéutica por lo que la creación una rapamicina que fuera tejido-especifico sería de gran utilidad. El receptor para folato está altamente expresado en células quísticas en modelos murinos y humanos de ERPAD: el folato es escindido intracelularmente para activarse; en un modelo murino enlenteció el crecimiento de los quistes y preservó la función renal. La actividad mTOR fue reducida en riñones pero no en otros órganos, lo cual debería disminuir la toxicidad en humanos.

Ambos, mTOR y CFTR, son objetivos moleculares que producen la expansión quística a través de efectos proliferativos y secretores respectivamente. Ambos son regulados negativamente por protein-cinasas activadas por AMP. Alteraciones en el metabolismo de la glucosa pueden jugar un papel importante en la formación de quistes [35-37]. En modelos *knock-out* murinos para *PKDI* y riñones de humanos con ERPAD hay un cambio preferencial del metabolismo energético a glucólisis aeróbica. Al administrar análogos de glucosa sin metabolizar (2-deoxiglucosa) se redujo la gravedad de los quistes renales al modular mTOR y AMPK (AMP protein-cinasa activada). La metformina se usa para tratar diabetes mellitus tipo 2 y es efectiva únicamente en la presencia de insulina. Actúa al disminuir la salida de glucosa hepática y al aumentar la utilización de glucosa mediada por insulina en tejidos periféricos como musculo e hígado. Igualmente es un

activador farmacológico de AMPK y reduce el crecimiento de quistes renales en modelos murinos con ERPAD, en parte al menos inhibiendo la vía mTOR y CFTR. Estos hallazgos apoyan el uso de metformina en ensayos clínicos como opción terapéutica en pacientes con ERPAD.

STAT6, que es activado por las citosinas IL 4 y 13, puede llegar a ser una opción terapéutica en ERPAD. Estudios en animales [38] han demostrado que no solo está activo en el epitelio celular quístico, sino que también el líquido tiene concentraciones elevadas de IL 13, sugiriendo que hay una retroalimentación positiva autocrina. Interesantemente quistes microdisecados de riñones con ERPAD tienen igualmente aumentada la expresión de isoformas de receptores de IL 13. El tratamiento en modelos con ratones no ortólogos con quistes renales con Leflunomida, la cual tiene varios objetivos moleculares incluyendo STAT6, minimizo la enfermedad quística renal.

La angiogénesis puede jugar un papel en el crecimiento de quistes y progresión de ERPAD. La observación de riñones de pacientes con ERPAD muestran una red rica de neovascularización capilar dentro de las paredes de macroquistes y que estos muestran un perfil de firmas de genes y proteínas indicativos de angiogénesis.

1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Casi todos los individuos con mutaciones *PKDI* o 2 eventualmente desarrollaran quistes que son visibles por estudios de USG [39]. La edad a la que individuos afectados tienen manifestaciones clínicas como falla renal o HAS es variable. En un estudio, la edad media a la que los pacientes presentaron falla renal fue 54 y 74 años para *PKDI* y 2 respectivamente [40]. Sin embargo, el inicio temprano se ha descrito en ambas mutaciones. ERPAD frecuentemente producirá falla renal debido en parte a la progresiva destrucción del parénquima renal y aumento del tamaño de los quistes. El tamaño renal típicamente llega a ser más de 5 veces el normal en años previo a la falla renal y el volumen renal total medido es el mejor predictor del desarrollo de falla renal. Otras manifestaciones que pueden ocurrir son hipertensión arterial sistémica (HAS), infección de vía urinaria (IVU), alteraciones en la concentración, hematuria, nefrolitiasis y dolor abdominal y en flanco agudo o crónico; la proteinuria no es algo llamativo. Todas las complicaciones se deben directamente a la extensión del involucro quístico renal, el cual puede ser medido por métodos de imagen vía volumen renal total.

1.3.1 MANIFESTACIONES RENALES

A) Clínicas

Hipertensión Arterial Sistémica

Está presente en la mayoría de los pacientes quienes tienen función renal normal y que han llegado a los 40 años; la prevalencia de HAS aumenta a casi a 100% entre pacientes con ERCT [41].

Incapacidad para Concentrar Orina

La mayoría de los pacientes con ERPAD la presentan de forma leve. Frecuentemente los pacientes se quejan de polidipsia, poliuria, nicturia y aumento de frecuencia urinaria. Un decremento en la habilidad para concentrar orina es una de las manifestaciones más tempranas. Inicialmente es leve y empeora al aumentar la edad y falla renal. La incapacidad para concentrar orina está estrechamente relacionada a la severidad de alteraciones anatómicas secundarias a los quistes independientemente de la edad y tasa de filtración glomerular (TFG). En una serie de 53 niños con una edad promedio de 12 años, cerca del 60% tuvo una respuesta alterada a Desmopresina; en una serie de 177 adultos con función renal normal todos tuvieron alteraciones leves en la habilidad para concentrar orina en respuesta a deprivación de agua en la noche, la cual empeora con la edad que estaba en paralelo con el declive de la habilidad para concentrar de miembros de la familia no afectados. Este defecto puede ser no evidente clínicamente a menos que una historia de polidipsia o poliuria se interrogue intencionadamente.

La causa no se conoce pero la disrupción de la arquitectura tubular, defecto en la función de células principales y la temprana tubulopatía intersticial se han hipotetizado son responsables. Una causa central se ha excluido dado que los niveles de vasopresina son altos en ERPAD. El aumento en las concentraciones de AVP (*arginine vasopressin*) puede ser una respuesta compensadora que ocurre tempranamente en el curso de la enfermedad para mantener el balance hídrico. Esto fue sugerido en un estudio [42] cuidadosamente realizado de deprivación de agua en 30 individuos con y sin ERPAD; todos tenían una TFG estimada ≥ 60 ml/min por 1.73 m^2 y la osmolalidad basal era entre los casos con su control sano pareado por edad-sexo (710 vs 742 mosmol/kg) pero a partir de 14 horas de deprivación hídrica, la osmolalidad urinaria máxima fue menor entre pacientes con ERPAD vs controles (758 vs 915 mosmol/kg) mientras que la capacidad urinaria de concentración presentó una meseta (máxima capacidad de concentración) en pacientes con ERPAD con una osmolalidad plasmática media mayor y una concentración plasmática media mayor de niveles de AVP y de copeptina (precursor de AVP).

La capacidad dilutoria urinaria parece estar intacta en ERPAD. Las concentraciones elevadas de vasopresina pueden jugar un papel importante en la progresión de la enfermedad y estrategias para inhibir la acción de la vasopresina con antagonistas del

receptor v2 o para reducir los niveles de vasopresina con una aumentada ingesta de agua son potenciales modalidades terapéuticas en ERPAD.

Dolor en Flancos y Abdominal

Es un problema común en ERPAD y puede ser debido a una etiología renal o extra renal. El dolor agudo relacionado al riñón puede ser debido a infecciones (quísticas o parenquimales), nefrolitiasis o hemorragia quística. El dolor también puede ser causado por quistes en el hígado. El dolor renal crónico es más común en etapas avanzadas de la enfermedad en pacientes quienes tienen riñones grandes [43]. Frecuentemente es de tipo sordo, persistente y se cree refleja el estiramiento de la capsula o la tracción del pedículo renal.

B) Paraclínicas

Hematuria

Con mucha frecuencia es macroscópicamente evidente y ocurre en algún punto en la evolución de la enfermedad en aproximadamente 35-50% de pacientes con ERPAD. Generalmente ocurre previo a la pérdida de la función renal e incluso podría ser el signo de presentación. Un evento precipitante como IVU o actividad extenuante sin adecuada hidratación frecuentemente puede ser identificado y los episodios de recurrencia no son raros. La hematuria macroscópica se asocia a una progresión más rápida de la nefropatía y es más común entre individuos con riñones más grandes (>15 cm de longitud), HAS y niveles elevados de creatinina sérica. Episodios frecuentes <30 años de edad igualmente se pueden asociar con peores pronósticos; lo que posiblemente puede reflejarse a la expansión acelerada del quiste [44].

La rotura de un quiste al sistema colector se cree que es la responsable del desarrollo de hematuria. Sin embargo hemorragia al quiste es también común y la presentación típica es dolor, más que hematuria, dado que varios quistes no se comunican al sistema colector. La nefrolitiasis es otra causa de hematuria en pacientes con ERPAD; pero esta es usualmente microscópica y esta debería resolverse con el paso o remoción del lito. La hematuria prolongada o recurrente, particularmente en un hombre >50 años debe hacer sospechar la posibilidad de un carcinoma de células renales (CCR) o un problema no relacionado como cáncer vesical, de próstata o nefropatía por IgA.

La hematuria debida a la rotura de quistes generalmente se resuelve dentro de 2-7 días con manejo conservador. Esta terapia consiste en reposo, hidratación, analgesia (no AINE). En algunos casos se pueden emplear antihipertensivos y ocasionalmente el sangrado puede persistir por varias semanas. En caso de sangrado grave o inusual, la embolización arterial percutánea o incluso nefrectomía pueden llegar a ser necesarias.

Proteinuria

No se considera una característica principal de ERPAD. En general la glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria juega un papel relativamente menor en la mayoría de los pacientes en la progresión de esta enfermedad a ERCT. En un estudio [45] de 270 pacientes la proteinuria media fue de 260 mg/día y solo 48 (18%) excretaron 300mg/día. Pacientes con función renal más deteriorada tuvieron mayor proteinuria (excreción media aproximada 900 mg/día).

El síndrome nefrótico se ha reportado rara vez y usualmente refleja una glomerulopatía sobrepuesta. En una revisión se encontró que la glomeruloesclerosis focal y segmentaria era bastante común pero la enfermedad por cambios minios, nefropatía membranosa, nefropatía por IgA y glomerulonefritis membranoproliferativa igualmente se encontraban. Este reporte no presentó información suficiente para distinguir la glomeruloesclerosis primaria de la secundaria, sin embargo esta última parece extremadamente rara en ERPAD.

Biometría Hemática

Las células intersticiales adyacentes a las paredes de los quistes proximales (aquellos con una concentración de sodio similar a la plasmática) también pueden producir Eritropoyetina (EPO). Esta respuesta, que también puede estar mediada por áreas de isquemia focal, probablemente cuenta en parte para múltiples observaciones que se han hecho en pacientes con ERPAD: 1) si existe nefropatía avanzada, las concentraciones plasmáticas de EPO en ERPAD son casi el doble de altas que aquellas en otras nefropatías; aunque previamente se asociaba a un incremento leve de la concentración de Hb y Hto 2) los pacientes con ERPAD que participaron en el estudio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) [46] no tuvieron niveles mayores de Hb, sin embargo muchos de estos pacientes fueron tratados con IECA, los cuales reducen la eritrocitosis 3) la producción elevada de EPO también puede ocurrir tempranamente en 5% sin azoemia con ERPAD que claramente han elevado la concentración de Hb (>18 g/dL).

Nefrolitiasis

Se presenta hasta en un 25% de pacientes con ERPAD. En contraste con el predominante oxalato de calcio en pacientes con litiasis idiopática, más del 50% de los litos en ERPAD son de ácido úrico, siendo el oxalato de calcio el segundo componente más común [47].

El volumen renal aumentado puede ser un factor de riesgo. En un estudio el volumen renal determinado por tomografía no contrastada (TC) fue mayor en 35 pacientes con ERPAD y nefrolitiasis, comparado con aquellos con ERPAD sin litiasis (508 vs 220 mL) [48]. Sin embargo en el estudio CRISP de 241 individuos no se pudo establecer una asociación entre nefrolitiasis y volumen renal. Otras anormalidades que predisponen a litiasis incluyen bajo volumen urinario, citrato urinario bajo y menos común la hiperuricosuria e hipercalciuria. Los factores responsables de la hipocitraturia no son bien conocidos.

La presencia de litiasis debe ser sospechada en cualquier paciente con ERPAD con dolor agudo en flancos. Sin embargo establecer el diagnóstico por USG es más difícil que en litiasis idiopática por el gran tamaño de los quistes que causan ruido al momento de observar el sistema colector y de calcificaciones que pueden estar presentes en las paredes de los quistes. La mayoría de las piedras pueden ser detectadas por Pielografía IV pero la TC es más sensible para la detección de litos pequeños o radiolúcidas. En un estudio de 125 pacientes con ERPAD la TC no contrastada detectó litos en 32 de 35 pacientes quienes tenían nefrolitiasis, incluyendo 20 en quienes el USG no pudo detectarlos [49].

El tratamiento si es obstructiva es más difícil que en pacientes con litiasis idiopática. La dilatación del sistema colector esta frecuentemente ausente debido a la presencia de quistes peripelícos. La cistoscopia puede ser complicada por infecciones, mientras los quistes grandes pueden hacer la nefrostomía percutánea o litotripsia extracorpórea más difícil de realizar. A pesar de esto técnica ha sido realizada exitosamente en pacientes con litos pequeños (<2 cm de diámetro) en la pelvis renal o cálices. La frecuencia de fragmentos residuales fue mayor en pacientes con ERPAD que en otros con litos. La nefrolitotomía percutánea se ha usado también en limitado número de pacientes.

1.3.2 MANIFESTACIONES EXTRARRENALES

ERPAD es una enfermedad sistémica y se caracteriza por la presencia de quistes renales, y en muchos casos, se asocia con quistes en hígado y páncreas que pueden ser útiles en confirmar el diagnóstico. Adicionalmente los pacientes pueden tener una variedad de otras alteraciones, muchas de las cuales son consistentes con un defecto generalizado en la diferenciación celular epitelial y/o función de matriz extracelular como expresividad variable importante de esta enfermedad.

Quistes Hepáticos

Como con los renales, la prevalencia aumenta con la edad. Los primeros estudios que usaron USG para tamizaje reportaron una prevalencia de 10-20% en <30 años de edad y de 50-70% en >60 años de edad [50]. Sin embargo en un estudio [51] de 230 pacientes con

ERPAD entre 15-46 años de edad, la RM (que mucho más sensible para la detección de quistes pequeños) los detecto en un 83%. La extensión de la enfermedad quística en el riñón e hígado se relaciona débilmente, sugiriendo que, además del tipo de mutación, otros factores distintos órgano-específicos son importantes para el desarrollo y progresión en ERPAD o en Enfermedad Hepática Poliquistica (EHPA). Los quistes en ERPAD son distintos a los de EHPA, en esta ultima los pacientes pueden tener pocos o ningún quiste renal, pero en ratones *knock-out* para cualquiera de los dos genes causales de EHPA tienen presencia de riñones poliquisticos [52].

Aunque la prevalencia en general de un hígado poliquistico en pacientes con ERPAD es similar entre hombres y mujeres, estas últimas tienden a desarrollarlos más tempranos y más grandes, particularmente si hubo muchos embarazos. Esta aceleración puede ser debida a una sensibilidad a hormonas esteroideas femeninas. Consistente con esta hipótesis es la observación que el estrógeno postmenopáusico puede asociarse a un aumento selectivo del tamaño de los quistes, así como del parénquima.

La mayoría de los pacientes se mantienen asintomáticos con adecuada función hepática. Sin embargo rara vez desarrollan dolor (lo cual pudiera requerir descompresión del quiste si es grave o persistente) y/o hay infección (lo que requeriría antibioticoterapia con quinolonas, las cuales penetran los quistes y en algunos casos drenaje percutáneo). El dolor agudo generalmente es resultado de infección o hemorragia y rara vez de rotura o torsión. Estudios de imagen nuclear (últimamente con PET¹⁸F-fluorodeoxiglucosa) ha sido usado para diagnóstico de infecciones quísticas. La resección parcial hepática se ha usado con algo de éxito en pacientes con quistes masivos sintomáticos; sin embargo este procedimiento debe limitarse a pacientes refractarios y ser usado únicamente en centros con experiencia. El trasplante hepático con/sin trasplante renal se ha realizado en pacientes con enfermedad sintomática grave. Rara vez manejos invasivos son llevados a cabo para el manejo de dolor refractario. En pacientes quienes no son candidatos a cirugía, la embolización percutánea transcateter de la arteria hepática puede ser una opción. El sirolimus parece disminuir el volumen quístico hepático, posiblemente debido a su efecto antiproliferativo. En un estudio retrospectivo [53] el volumen hepático fue valorado en 7 pacientes postrasplante renal con sirolimus-micofenolato-prednisona y 9 con tacrolimus-micofenolato-prednisona; a los 19 meses el régimen con sirolimus resultó en una disminución del volumen hepático medio de 12% mientras que el volumen hepático medio aumentó 14% en aquellos que usaron tacrolimus, aunque más información se requiere para entender el papel, si existe, del sirolimus en este escenario. Aunque la somatostatina puede reducir la acumulación de líquido en quistes hepáticos y renales con ERPAD. No hay información suficiente al momento que apoye el uso de sirolimus o somatostatina.

Quistes Pancreáticos

Ocurren en aproximadamente en un 7-10% de pacientes con ERPAD [54]. También se ha demostrado su presencia en modelos murinos con mutaciones en cualquiera de los dos genes responsables. Algunas asociaciones con neoplasias intraductales papilo-mucinosas también se han reportado.

Aneurismas Cerebrales

La prevalencia de estos es de aproximadamente 5% en adultos jóvenes y aumenta con la edad hasta 20% en pacientes a partir de los 60 años. Los pacientes con antecedentes heredo-familiares (AHF) de aneurismas intracraneales o hemorragia subaracnoidea parece tienen un riesgo incrementado. En dos estudios [55, 56] se demostró la presencia de aneurismas intracraneales asintomáticos en 17 de 78 pacientes (22%) contra un 35 de 348 pacientes (10%) sin AHF. El tipo de mutación podría ser predictor de la aparición de estos. Malformaciones selectivas de vasculatura, incluidos los aneurismas intracraneales y la dilatación de la raíz aortica (diámetro normal ≤ 35 mm), pueden ser debidas a la expresión/función alterada del *PKD* en las células de musculo liso arterial; su ruptura resulta en hemorragia subaracnoidea y es la complicación más seria de ERPAD.

La mayor ocurrencia de la ruptura es en pacientes que tienen grandes aneurismas, <50 años de edad y/o en pacientes con HAS mal controlada. En una revisión de 77 pacientes con aneurismas intracraneales (71 rotos) fue documentado que: la mitad tenían función renal normal, la arteria cerebral media estaba usualmente involucrada (pero 31% de pacientes tenían múltiples), la muerte o discapacidad grave ocurrió en 48% de los pacientes con roturas y la queja más común de hemorragia subaracnoidea fue el inicio súbito de cefalea grave, frecuentemente asociada con nausea y vomito. En un estudio prospectivo [57] de 148 pacientes (sin ERPAD) quienes presentaron cefalea grave y súbita se encontró hemorragia subaracnoidea en 25%. La evaluación inmediata es esencial en este escenario para preservar la función neurológica.

Respecto al pobre pronostico asociado con hemorragias subaracnoideas masivas, el diagnóstico por síntomas tempranos relacionados al crecimiento o evolución de un aneurisma es importante. Algunos pacientes con hemorragia subaracnoidea tuvieron síntomas de alerta de cefalea grave antes de un sangrado pequeño (fuga preventiva/sangrado centinela), usualmente ocurriendo 30 días previos. Sin embargo, la mayoría de los primeros eventos son graves.

Es importante conocer la historia natural de los aneurismas intracraneales. En un estudio se evaluó el riesgo de formación recurrente de aneurismas y/o aumento de tamaño de uno existente en 20 pacientes con ERPAD con AHF con cualquier tipo de aneurisma (11 con historia de ruptura y 9 los tenían intactos) fueron seguidos en promedio 15 años del diagnóstico inicial [58]. Todos los pacientes con ruptura y 1 con uno intacto tuvieron que ir a

cirugía al diagnóstico, 1 paciente tuvo hemorragia subaracnoidea recurrente y ninguno murió. En las imágenes de seguimiento con angioRM o angiografía convencional en un tiempo promedio de 11.4 años, 5 pacientes (25%) presentaron un nuevo aneurisma en un lugar diferente y 2 de esos 5 también tuvieron un aumento en el tamaño al previamente conocido. 10 pacientes fueron a neurocirugía, la discrepancia entre el número que requirió cirugía y el número con cambios aneurismáticos fue debida a la re-evaluación y diferencia en la interpretación de los estudios de imagen iniciales, resultando en cirugía de pacientes que inicialmente se creyó no estaban en riesgo de ruptura. Cuando los grupos con y sin cambios aneurismáticos fueron comparados, no hubo factores clínicos significativamente asociados con el desarrollo de un nuevo aneurisma o un aumento en el tamaño de uno existente. Las variantes incluidas fueron que fueron edad al diagnóstico, tiempo de re-evaluación, proporción inicial de aneurismas rotos, tiempo de seguimiento, tiempo de cirugía y proporción de cirugía.

La información disponible en población general sugiere que el riesgo de hemorragia subaracnoidea de un aneurisma pequeño (≤ 7 mm) es baja en pacientes sin antecedentes de hemorragia. Esta observación parece aplicar a pacientes con ERPAD de igual manera. En un estudio de 18 pacientes [59] quienes tenían aneurismas intracraneales pequeños (< 7 mm) asintomáticos al tamizaje inicial llevaron un seguimiento promedio de 8-9 años y no hubo roturas. En otro estudio más grande del mismo grupo [60] que incluían 45 aneurismas saculares detectados en 38 pacientes de 36 familias; la mayoría fueron pequeños (diámetro promedio 3.5 mm) y en la circulación anterior (84%), la edad media al diagnóstico fue 49 años y durante el seguimiento clínico acumulado de 316 años, ninguno se rompió.

La opinión general que se ofrece, aunque no necesariamente se recomienda, es tamizar adultos con ERPAD y comentar con ellos los riesgos potenciales de realizar el tamizaje vs los riesgos de ruptura de un aneurisma no conocido. Se recomienda el tamizaje de rutina para pacientes con alto riesgo: ruptura previa, AHF positivos de sangrado intracerebral o aneurisma, síntomas de alerta, ocupación de alto riesgo donde la pérdida de conciencia pudiera exponer al paciente o a terceros a riesgo extremo y previo a una cirugía que posiblemente pudiera asociarse con inestabilidad hemodinámica por HAS. Algunos, pero no todos, los centros tamizan a todos los pacientes con ERPAD quienes van a trasplante. Otros centros tamizan a pacientes quienes esperan trasplante y tienen historia de cefaleas o AHF de aneurismas. No se recomienda tamizar a niños (< 18 años) con ERPAD porque la ruptura aneurismática en la infancia es extremadamente rara. No hay estudios aleatorizados, controlados que informen la toma de decisiones respecto a tamizar estos pacientes.

Respecto a la anticoagulación se recomienda tamizar a pacientes quienes requieren anticoagulación crónica para enfermedades con riesgo de cursar con trombosis venosa profunda (TVP) o fibrilación auricular (FA). Pacientes con un aneurisma deben ser informados sobre los riesgos y beneficios de la anticoagulación y ser evaluados para

posibles terapias no-farmacológicas (filtro de vena cava inferior para TVP y ablación por radiofrecuencia para FA). Sin embargo, la información es limitada y estudios en pacientes con aneurismas intracraneales intactos (frecuentemente en pacientes sin ERPAD) han concluido que no se sabe si la warfarina aumenta el riesgo de sangrado intracraneal pero que si la rotura ocurre, la anticoagulación aumentará la severidad del sangrado. Aquellos sin aneurisma probablemente tienen un riesgo de hemorragia intracerebral por anticoagulación similar a aquellos pacientes con HAS sin ERPAD.

Entre pacientes con estudios imagenológicos inicialmente negativos, se recomienda retamizar cada 5 años aquellos quienes tienen AHF de aneurismas, sangrados intracerebrales o evento vascular cerebral (EVC). Entre pacientes quienes tienen estudios inicialmente negativos y sin AHF, el papel de tamizaje adicional es incierto; algunos clínicos continúan tamizando cada 5 años. Existe información limitada acerca de las recomendaciones para retamizar estos pacientes. En un estudio prospectivo de 76 pacientes [61] con ERPAD quienes inicialmente fueron imagenológicamente negativos, con un seguimiento en un tiempo promedio de 9.8 años, 2 pacientes (2.6%) fueron encontrados con nuevos aneurismas y solo 1 ocurrencia fue clínicamente significativa.

Los métodos preferidos de tamizaje para aneurismas incluyen la AngioRM sin gadolinio y AngioTC de alta resolución. En general se prefiere utilizar la RM para tamizaje y solo usar TC si hay contraindicaciones para la primera (como clipaje de un aneurisma previo). Ambas modalidades han mostrado tener alta sensibilidad para la detección de aneurismas desde 3mm. La angiografía cerebral es un método invasivo y puede asociarse con un riesgo incrementado de sangrado cerebral. La administración de gadolinio debe ser evitada en pacientes con moderada a severa nefropatía por el riesgo fibrosis nefrogénica sistémica. La RM TOF (*Time-of-flight*) para visualizar vasculatura (principalmente cerebral) no requiere gadolinio, es bastante acertada y puede utilizarse sin problema con cualquier nivel de TFG [62].

Las indicaciones para intervenciones quirúrgicas de un aneurisma intacto son las mismas que para pacientes sin ERPAD. Aquellos que sean manejados de manera conservadora se les debe insistir en evitar descontrol de TA, fumar, consumo excesivo de alcohol, fármacos estimulantes, drogas ilegales, maniobra de valsalva y ejercicio extenuante.

Los pacientes con pequeños aneurismas que no requieran intervención quirúrgica inmediata, se sugiere un seguimiento con AngioRM o AngioTC anual por 2-3 años y c/2-5 años después si el aneurisma es clínica e imagenológicamente estable. Sin embargo no es razonable repetir estudios c/6 meses dado que hay evidencia de que la formación de nuevos aneurismas pequeños tienen mayor riesgo de ruptura que los viejos, más estables. Intervalos más prolongados para revalorar son ciertamente apropiados si el estudio semestral no mostro cambios significativos. Existe información limitada respecto al papel del

seguimiento imagenológico en pacientes quienes se encontraron pequeños aneurismas al tamizar: 1) en un estudio [63], 30 AngioRM se realizaron a 10 pacientes quienes tenían aneurismas asintomáticos que median entre 1.5-6.5 mm en un intervalo promedio de 30 meses. No hubo cambio en el tamaño del aneurisma o en el desarrollo de nuevos aneurismas. Estudios de seguimiento en 3 pacientes con aneurismas sintomáticos también fallaron en detectar la formación de nuevos aneurismas en un periodo de 8 años 2) En otro estudio [64] de 20 pacientes con antecedente de aneurismas intracraneales rotos (11) e intactos (9), la proporción de pacientes con progresión al tiempo de revaloración (11.4 años en promedio [rango de 1.6-30.2 años] al tiempo inicial de diagnóstico) fue más pequeño entre pacientes con aneurismas asintomáticos comparados con aquellos de antecedente de ruptura (11 vs. 36% respectivamente). Sin embargo, el número de pacientes fue pequeño y esta diferencia no fue estadísticamente significativa 3) En un estudio de 38 pacientes asintomáticos con 45 aneurismas quienes fueron seguidos con RM, con un seguimiento acumulado de 243 años, 1 aneurisma de novo fue detectado y aumentó de tamaño de 2 a 4.4 mm en 144 meses, y 2 previamente detectados crecieron de 4.5 a 5.9mm y 4.7 a 6.2 mm después de 69 y 184 meses, respectivamente [65].

1.3.3 OTRAS MANIFESTACIONES COMUNES

Cardiopatías

Evidencia preliminar sugiere que ERPAD pudiera asociarse también con una incidencia aumentada de aneurismas y disección coronaria. En un estudio la prevalencia de estos aneurismas (aumento en el diámetro $\geq 50\%$ o ectasia patológica) fue evaluada en 30 pacientes con ERPAD y en el mismo número de controles con nefropatía similar y equivalentes características demográficas; a ambos grupos se les realizó angiografía por otras indicaciones clínicas y los aneurismas estuvieron presentes en 4 pacientes con ERPAD contra 2 controles, mientras que las lesiones ectasicas fueron detectadas en 5 pacientes con ERPAD contra en ningún control [66]. La disección coronaria se ha descrito también en casos aislados.

Las valvulopatías de significancia clínica incierta pueden ser detectadas con ecocardiograma transtorácico (ECOTT) en 25-30% de los pacientes. Las alteraciones más comunes incluyen prolapso mitral leve y regurgitación aortica y menos frecuentemente regurgitación mitral y/o tricuspídea. Alteraciones generales en el colágeno y/o matriz extracelular pueden ser responsables de las valvulopatias en ERPAD. La regurgitación aortica pudiera resultar en dilataciones del anillo y raíz aortica. La mayoría de los pacientes son asintomáticos y la incidencia de soplos audibles es sustancialmente menor que las anormalidades detectadas por USG; Sin embargo la patología puede progresar en el tiempo y volverse lo suficientemente grave para requerir reemplazo.

Los derrames pericárdicos asintomáticos parecen ocurrir con una frecuencia incrementada en pacientes con ERPAD. Esto fue mostrado en un análisis retrospectivo de la Clínica Mayo en donde la presencia y severidad de derrames pericárdicos se analizaron por TC en 60 pacientes (creatinina sérica media de 1.8 mg/dL [160 micromol/L]) y 100 donadores renales sanos. El derrame pericárdico fue encontrado en el 35, 9 y 4% de pacientes con ERPAD, otras ERC y donadores sanos respectivamente. Los derrames de severidad moderada-severa fueron vistos en casi 50% de los pacientes con ERPAD y en ninguno de los otros grupos. Todos estos generalmente fueron bien tolerados sin significancia clínica.

No se recomienda tamizar a todos los pacientes con ERPAD con ECOTT. Se sugiere que los pacientes quienes tengan soplos cardiacos, signos o síntomas de cardiopatía sean valorados con ECOTT y referido a un cardiólogo.

Divertículos y Hernias

La diverticulosis y hernias abdominales o inguinales se ven con una frecuencia aumentada en pacientes con ERPAD. La diverticulosis fue encontrada en muchos pacientes con ERPAD que usaban TSR, pero pudo no ocurrir con una frecuencia aumentada en aquellos sin ERCT. Algunos síntomas que pueden presentarse incluyen dolor abdominal (que puede ser difícil de distinguir del dolor causado por los quistes mismos), diarrea y sangre en heces. La incidencia de complicaciones como perforación, parece ser mayor que en otras diverticulosis sin ERPAD y puede ser aún mayor en la etapa postrasplante. De manera menos frecuente la diverticulosis en duodeno puede presentarse como náusea, vómito, dolor abdominal, malabsorción, obstrucción de vía biliar o pancreática.

Las hernias abdominales fueron, en una serie, encontradas en 45% de los pacientes con ERPAD. La incidencia fue mucho mayor que en pacientes con otra causa de ERC o cirugía general (8 y 4% respectivamente). Los pacientes con ERPAD tratados continuamente de forma ambulatoria con diálisis peritoneal también tienen un riesgo aumentado para hernias inguinales indirectas, probablemente debido a la alta frecuencia en la persistencia del proceso vaginal.

Nefrectomía

Los quistes y el tamaño renal aumentan progresivamente, incluso si la quistogénesis ocurre en <5-10% de las nefronas. Pacientes de >50 años de edad pueden tener riñones gigantes que pueden llegar a medir 40cm de longitud (3-4 veces más de lo normal) y pesar 8 kg, usualmente asociado a una falla renal significativa. Otras causas de incomodidad y disminución de la calidad de vida deben ser descartadas antes de la indicación de realizarla.

La nefrectomía (uni o bilateral) puede ser también considerada previa al trasplante renal si hay infecciones recurrentes, limitación importante para las actividades de la vida

diaria, fatiga, anorexia (especialmente si hay desnutrición), sospecha de malignidad, expansión importante de los riñones nativos contra el potencial espacio quirúrgico pélvico, sin embargo no hay indicación de nefrectomías pretrasplante de rutina en pacientes con ERPAD, hemorragia renal incontrolable en pacientes quienes tienen contraindicación o falla a la embolización arterial o desarrollo de hernias abdominales debidas a renomegalia masiva.

La nefrectomía puede ser realizada de manera abierta, o si se puede, laparoscópicamente ya que disminuye el tiempo de recuperación. Las intervenciones bilaterales son rara vez realizadas y mayormente indicadas para pacientes quienes tienen grandes limitaciones en actividades de la vida diaria debido a la masiva renomegalia, cólico renal refractario a tratamiento farmacológico, infecciones recurrentes bilaterales o desnutrición.

1.3.4 MANIFESTACIONES CRÓNICAS POCO COMUNES

La asociación con aneurismas aórticos abdominales se ha propuesto; sin embargo un estudio que comparó 139 pacientes con ERPAD y 149 controles no fue capaz de demostrar por USG un aumento en diámetro aórtico o la incidencia de formación de aneurismas [67]. Aunque los aneurismas aórticos no parecen ser una característica intrínseca de la enfermedad y pudiera existir algún riesgo incrementado con HAS descontrolada. Las disecciones cervicocefálicas, dolicoectasias y oclusiones vasculares también se han reportado en ERPAD.

Los quistes aracnoideos se presentan en el 8% y usualmente son asintomáticos encontrados como un manifestación incidental. Pueden ameritar cierto riesgo de hematomas subdurales. Los divertículos meníngeos espinales pueden presentarse con una frecuencia elevada y rara vez se presentan con hipotensión intracraneal debida a la fuga de LCR [68].

Los quistes en vesículas seminales están presentes en 40% de hombres con ERPAD y estos quistes rara vez causan infertilidad. La astenoespermia si es una causa de infertilidad masculina en ERPAD pero se cree es debida a alteraciones ciliares. No parece haber un riesgo aumentado de quistes ováricos en mujeres con ERPAD.

En una revisión de imagen por TC se reveló una prevalencia aumentada 3 veces de bronquiectasias en pacientes con ERPAD comparados contra población control (37 vs. 13%).

Cáncer

El Carcinoma de Células Renales (CCR) es una complicación rara de ERPAD. No parece presentarse con una frecuencia aumentada al compararse con la población general. Un reporte del registro nacional Danés de 823 pacientes con ERPAD con TSR (diálisis o trasplante renal) mostro un sorprendente bajo número de CCR (6 casos, <1%) después de 15 años de seguimiento y no mostro algún riesgo incrementado de malignidad no-cutánea (incluido CCR) en pacientes con ERPAD comparado contra otros pacientes con ERCT. Sin embargo existen características diferentes del CCR en ERPAD: frecuentemente presentan fiebre (32 vs. 7% sin ERPAD), los tumores son más frecuentemente bilaterales a la presentación (12 vs. 1-5% de CCR esporádico), multicéntrico (28 vs. 6%) y de tipo sarcomatoide (33 vs 1-5%). Estas observaciones sugieren la presencia de múltiples focos de proliferación celular, sin embargo la ausencia en el aumento de la prevalencia sugiere una posible alteración el comportamiento biológico de este tumor cuando se desarrolla en ERPAD [67].

El diagnóstico es difícil de establecer. Los hallazgos como hematuria, palpación o visualización de masas por cualquier método de imagen (quiste o no) son comunes en ERPAD en ausencia de malignidad. Algunos hallazgos clínicos pueden hacer sugerentes como la sospecha si el paciente se queja de signos y síntomas sistémicos (fiebre, anorexia, fatiga, pérdida de peso) desproporcionados a la severidad de la nefropatía y no están asociados a una infección comprobable o si hay un rápido crecimiento de un quiste complejo. La aspiración percutánea y examinación citológica puede ser realizada en quistes sospechosos. Adicionalmente la TC usando cortes finos en áreas de interés y RM con/sin contraste, frecuentemente permiten distinguir una masa maligna de un quiste complejo. Si hay cáncer, la evidencia de enfermedad metastásica ganglionar local o en vena cava inferior es importante para la etapificación.

El estudio para tamizar candidatos para trasplante por CCR en pacientes con ERPAD no se ha desarrollado sistemáticamente [68]. Algunos autores recomiendan USG (seguido por TC o RM, si hay sospecha de masas o quistes complejos) y seguimiento por USG anuales/bianuales postrasplante en todos los pacientes trasplantados para monitorear la presencia u ocurrencia de CCR. Dado que la utilización de RM se ha usado ampliamente desde 1990, muchos centros de trasplante han tamizado con ella con o sin contraste. Este estudio fue justificado ya que permitió la visualización de la vasculatura abdominal de los receptores del trasplante (respecto a calcificaciones arteriales) y por la superioridad de la RM para detectar CCR. Sin embargo desde 2007 la administración de gadolinio en RM se ha asociado fuertemente a la frecuente fibrosis nefrogénica grave en pacientes con nefropatía moderada-severa, particularmente en aquellos que requieren TSR. Se recomienda que los estudios contrastados sean evitados en lo posible en pacientes con ERCT, falla renal postrasplante o con una TFG estimada <30 mL/min. En caso de ser necesario, el uso de baja dosis del gadolinio Multihance parece ser más seguro que la dosis

estándar de Omniscan. No hay consenso entre los expertos acerca de la decisión de administrar gadolinio en pacientes con una TFG estimada entre 30-60 mL/min.

1.3.5 MANIFESTACIONES PRENATALES

La presentación prenatal puede asociarse con una más rápida progresión de la enfermedad de manera postnatal. En un estudio de pacientes diagnosticado prenatalmente, 43% murieron en el primer año de vida, 3% desarrollaron ERCT a los 3 años de edad y 67% desarrollaron HAS [68]. Otro estudio de 26 niños con un seguimiento promedio de 76 meses reportó un diagnóstico más favorable: 19 niños fueron asintomáticos, 5 tuvieron HAS, 2 proteinuria y 2 ERCT. Una alta proporción de hermanos de estos desarrolló quistes renales a edades más tempranas [69].

1.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ERPAD se basa principalmente al realizar estudios de imagen renal. Los hallazgos típicos incluyen riñones aumentados de tamaño y múltiples quistes distribuidos por ambos riñones. Por el costo-beneficio, la ultrasonografía (USG) es el método más comúnmente utilizado, aunque en ciertos escenarios la prueba molecular será necesaria para el diagnóstico definitivo. Hay que considerar igualmente reservas importantes respecto al tamizaje diagnóstico por imagen como el tipo de mutación, antecedentes heredo-familiares, número y tipo de quistes, así como la edad del paciente [70]. Pacientes con mutaciones en *PKD2* tienen un fenotipo menos grave, los quistes se presentan más tardíamente, al igual que la ERCT que en *PKD1* (74 vs 54.3 años). Por lo que se ha habido casos en los que se ha documentado resultados falsos negativos al tamizar sujetos jóvenes con mutaciones en *PKD2*.

1.4.1 CON ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

Individuos asintomáticos en riesgo

El USG renal es usualmente el método inicial para tamizaje y diagnóstico. Dado que esta técnica es menos confiable en individuos muy jóvenes, estudios moleculares pueden ser usados cuando es requerido un diagnóstico definitivo. En niños (<18 años) no se recomienda tamizaje, principalmente debido a que las consecuencias adversas asociadas (emocionales, educacionales, aseguradoras) con un diagnóstico positivo previo a iniciar sintomatología rebasan grandemente cualquier beneficio dado que no hay un tratamiento efectivo aun. Sin embargo, niños en riesgo para ERPAD deben ser monitorizados para presentaciones tempranas que pudieran requerir tratamiento (HAS asintomática), sobre todo si hay AHF de sintomatología temprana.

En adultos (>18 años), se recomienda tamizar en todos los potenciales donadores vivos renales para realizar estudios de imagen, dados los efectos adversos médicos de trasplantar un riñón de un donador con ERPAD. En otros adultos (no donadores potenciales) en riesgo, la decisión de tamizar debe ser basada respetando preferencias idiosincráticas (valores, beneficios, consecuencias) una vez que se ha comprendido adecuadamente el asesoramiento genético. Los beneficios incluyen la seguridad de tener o no la enfermedad, adecuada planeación familiar, la habilidad de prevenir y tratar posibles complicaciones asociadas y la apropiada selección de familiares sanos (posibles donadores). Los contras de realizar la prueba incluyen dificultades para conseguir seguro o empleo. Últimamente ha habido una tendencia a realizar el diagnóstico en consultantes en riesgo; en una muestra de pacientes, la edad de diagnóstico fue significativamente menor entre los nacidos entre 1951-1974 en comparación con aquellos nacidos antes de 1951 (27 vs. 39 años, respectivamente).

CRITERIOS DE IMAGEN

Esta técnica usualmente empleada es segura, efectiva y barata. No ha habido estudios que comparen adecuadamente el USG contra otros estudios de imagen para el tamizaje y diagnóstico de ERPAD [71]. Los criterios tienen más peso si se basan en el tipo de mutación familiar, pero en la gran mayoría de casos, el consultante lo desconoce.

Individuos en riesgo con mutación familiar desconocida

Los siguientes criterios están basados en estudio bien diseñado de 948 individuos que estaban en riesgo para mutaciones en *PKD1* y *2*, en el cual los diferentes criterios para USG fueron evaluados en pacientes quienes subsecuentemente se les realizó la búsqueda de mutación [72]. Se obtuvo el mejor estimado para los distintos grupos de edad y también para asegurar que el análisis involucraba una proporción constante de 85:15 pacientes *PKD1:PKD2*. Esta última observación realizada para simular la proporción etiológica de casos observados en el asesoramiento de individuos en riesgo para todos los grupos de edad a nivel mundial:

-Entre 15-39 años de edad, desde 3 quistes unilaterales o quistes bilaterales. La Especificidad (E) y un Valor Predictivo Positivo (VPP) es 100%. Este criterio se asocia a una Sensibilidad (S) de 82% y 96% para individuos entre 15-29 años y entre 30-39 años, respectivamente.

-Entre 40-59 años de edad, desde 2 quistes en cada riñón. Esta manifestación se asocia con una S, E y VPP de 90%, 100 y 100% respectivamente.

-A partir de los 60 años de edad, desde 4 quistes en cada riñón con una S y E de 100%.

Este estudio mencionado además dio pauta en relación a la habilidad de encontrar hallazgos por USG específicos para excluir el diagnóstico de ERPAD en individuos en riesgo de familias con mutación familiar desconocida:

-A partir de los 40 años de edad, la evidencia por USG de cero o solo un quiste excluye la enfermedad, dado que estos hallazgos se asocian a un Valor Predictivo Negativo (VPN) de 100%.

-De los 30-39 años de edad, la enfermedad es esencialmente excluida si el USG revela la ausencia de quistes, lo que se asocia con una proporción de Falsos Negativos (FN) de 2%. No encontrar quistes con estudios más sensibles como TC o RM, apoyaría aún más que la patología no está presente.

-En pacientes menores de 30 años de edad, el USG está limitado en su habilidad para ayudar a excluir diagnóstico.

Individuos en riesgo con mutación familiar en *PKD1*

En este escenario la búsqueda de mutación dirigida debe ser la primera opción diagnóstica y puede ser a largo plazo mejor opción costo-efectiva. Sin embargo, si la prueba genética no está disponible o no se desea realizar, el USG puede ser utilizado. Los siguientes criterios provienen de un estudio que documentó en 128 individuos en riesgo para comparando los hallazgos de USG [73]:

-De los 15-30 años de edad, a partir de 2 quistes uni o bilaterales.

-De los 30-59 años de edad, 2 quistes en cada riñón.

-Mayores de 60 años de edad, 4 quistes en cada riñón.

La E de estos criterios fue de 100% para todos los pacientes en riesgo. En comparación, la S de estos hallazgos varía dependiendo la edad: entre 15-30 años de edad 95%, para mayores de 30 años de edad aumenta de 97-100%, por lo que un USG negativo puede definitivamente excluir este tipo de ERPAD cuando el paciente es mayor de 30 años, sin importar que la proporción de FN a los 20 años de edad sea de solo de 4%.

Individuos en riesgo con mutación familiar en *PKD2*

La búsqueda de mutación familiar dirigida es la primera opción. Si la prueba no está disponible o no es deseada, los criterios de USG tienen una S menor. En este escenario, la mayoría de los clínicos usan los criterios de USG del grupo de riesgo para mutación familiar desconocida.

Estudio posterior a un USG dudoso

Debido a que la TC y RM tienen mayor S que USG, los criterios previamente descritos no aplican para estos estudios. La TC contrastada y la RM en T2 sin contraste pueden detectar confiablemente quistes pequeños de 2-3mm de diámetro. Aunque no han sido evaluados formalmente y solo hay reportes de casos, se sugiere que un estudio negativo (sin quistes hepáticos y renales) realizado con estas técnicas a los 20 años de edad excluye virtualmente la presencia de ERPAD, por lo menos por mutaciones en *PKDI*. Por el contrario, en los pacientes con USG equívocos, estas técnicas pueden demostrar numerosos quistes pequeños [74]. No hay estudios formales que hayan comparado las TC, RM y pruebas moleculares en pacientes adultos en riesgo. En este escenario, la mayoría de los clínicos preferirían la prueba molecular.

Niños

El USG es menos útil que en adultos, con resultados inconclusos de hasta un 50% (particularmente si $s < 5$ años de edad). Como fue anteriormente mencionado, no se recomienda realizar tamizaje en niños. Sin embargo, si se desea, la evaluación inicial sería dada por USG debido a que es segura y barata. El manifestación de riñones grandes sin quistes distintivos es altamente sugestivo de la enfermedad. La presencia de un quiste es adecuada para el diagnóstico en un niño en riesgo (0-15 años de edad) [71]. Los estudios moleculares pueden ser utilizados cuando los de imagen son equívocos y/o cuando un diagnóstico definitivo es requerido.

Individuos sintomáticos en riesgo

El diagnóstico es fácil de establecer. En estos pacientes, el diagnóstico es seguro con la manifestación de riñones grandes con múltiples quistes bilaterales confirmados por imagen. El número específico de quistes detectados por riñón en USG que establecerá definitivamente el diagnóstico de ERPAD depende de la edad del paciente y son los mismos criterios mencionados previamente. Los individuos afectados pueden presentar dolor en flancos, HAS y/o falla renal. Los quistes pueden ser vistos también en hígado y páncreas.

Grados de Recomendación

-1A: en adultos con riesgo del 50% de presentar la enfermedad (>18 años) se recomienda realizar el tamizaje por imagen y en otros adultos en riesgo (potenciales donadores vivos relacionados) posterior a un adecuado asesoramiento y respetando siempre las preferencias/valores individuales.

-1B: si el tamizaje se realiza en pacientes asintomáticos con AHF positivos se recomienda realizar estudios de imagen. Dada su seguridad y costo, la USG es usualmente el estudio inicial.

1.4.2 SIN ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

Hasta en el 25% de los casos, la presentación clínica sugestiva y hallazgos en estudios de imagen sugieren ERPAD sin embargo, nadie más en la familia es conocido por tener la enfermedad. En el 95% de los casos la enfermedad existen AHF, pero el progenitor afectado a muerto (debido a complicaciones de ERPAD o no) sin un diagnóstico establecido o está vivo con una expresión mínima y ha pasado asintomático toda su vida. En este caso, está recomendado realizar una buena genealogía e historia clínica buscando antecedentes clínicos sugerentes, además de obtener estudios de imagen de los progenitores, o en algún otro miembro de la familia, para descartar la presencia o no de quistes [75].

En este escenario, no hay un número definitivo de quistes y/o localización que arroje un diagnóstico inequívoco de ERPAD por imagen. El diagnóstico debe ser fuertemente sospechado en un adulto con múltiples quistes de presentación bilateral (arbitrariamente definidos como >10 por cada uno), riñones aumentados de tamaño y/o la presencia de quistes hepáticos, habiendo excluido otras posibles causas de ERC.

1.4.3 PRENATAL

La rara presentación prenatal se caracteriza por riñones discretamente aumentados de tamaño (1 a 2 desviaciones estándar sobre el tamaño medio para edad gestacional) con una corteza hiperecogénica. La medula puede ser hipoecogénica o hiperecogénica. En un estudio [76] la medula hipoecogénica resultó en una diferenciación corticomedular aumentada en 25 de 27 casos diagnosticados de manera prenatal; una diferenciación corticomedular ausente o disminuida con medula hiperecogénica fue menos frecuente. Los quistes se ven aproximadamente en 15% de los casos prenatales y usualmente son corticales. Muy rara vez, un riñón puede ser más grande que el otro. La apariencia de los riñones por USG no permiten diferenciarla de ERPAR. Adicionalmente, un USG negativo (normal) en un feto en riesgo no asegura la ausencia de ERPAD por la variabilidad en los hallazgos USG, mutaciones de novo en <10% de los casos y la presentación tardía de esta enfermedad. Sin embargo, si alguno de los padres tiene ERPAD, el hallazgo de un feto con riñones ecogénicos aumentados de tamaño con o sin quistes fuertemente sugiere el diagnóstico.

El volumen de líquido amniótico es generalmente normal dado que hay nefronas normales presentes, esto es una distinción muy importante con ERPAR. En un reporte de 27 casos, el volumen de líquido amniótico fue normal en 89%, ligeramente disminuido en 7% e inicialmente aumentado (con posterior normalización) en solo 1 caso (4%). Alteraciones estructurales asociadas como quistes hepáticos o esplénicos no han sido identificadas prenatalmente.

1.4.4. PRUEBAS MOLECULARES

En pacientes con hallazgos dudosos por imagen y/o cuando un diagnóstico definitivo es necesario (búsqueda de un donador vivo relacionado) son indicaciones de realizar estos estudios. Que una variante encontrada pudiera ser patogénica no está del todo claro, dado que la mayoría de los cambios en la secuencia son únicos. ERPAD se asocia a cariotipo normal, por lo que los estudios cromosómicos no sirven para confirmar diagnóstico [77]. El Análisis de Ligamiento es posible en familias grandes, dado que más del 90% de los casos son heredados, pero el análisis por mutación dirigida es el más recomendado cuando la mutación familiar es conocida. En el 91% de pacientes se detectaran variantes en la secuencia, sin embargo, solo el 65% ya estarán documentadas en bases de datos internacionales, dejando un 26% aproximadamente como variantes que requieran mayor evaluación.

-Análisis de Ligamiento: usa marcadores de microsátelites que flanquean los genes *PDK1* y 2. Esta técnica requiere el diagnóstico preciso en un adecuado número de miembros de la familia (mínimo 4) quienes estén dispuestos a ser estudiados. Por lo que este estudio es apropiado para menos de la mitad de familias.

-Secuenciación: tiene tasas de detección de aproximadamente 85-90%. La secuenciación de Nueva Generación podría permitir la caracterización genética de grandes poblaciones con ERPAD.

-DHPLC (*Denaturing High-Performance Liquid Chromatography*): el análisis directo de DNA se ve obstaculizado por el inmenso tamaño, complejidad y heterogeneidad alélica de los genes. Para ambos, la tasa de detección de mutaciones es de aproximadamente 65-70%.

Un estudio combinando técnicas pudiera ser la más efectiva. Esto fue mostrado en un estudio donde el Análisis de Ligamiento y Secuenciación fueron realizadas en pacientes de familias con y sin AHF. Entre dos potenciales donadores con AHF positivos, el uso de ambas técnicas fue requerido para definitivamente excluir la presencia de ERPAD [78].

-MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) es un método cuantitativo que detecta grandes ganancias/perdidas génicas y pudiera permitir realizar una búsqueda rápida. Es importante mencionar que aproximadamente 2-3% de las mutaciones son debidas a grandes deleciones en donde múltiples exones pudieran estar ausentes. Este método fue evaluado en estudio del grupo CRISP donde estos grandes rearrreglos fueron detectados en el 4% de los pacientes con ERPAD, contando para un 1/3 de las familias en las que no se había podido detectar una mutación puntual [79]. Adicionalmente, el MLPA permitió la detección y caracterización de 6, 1 y 7 mutaciones involucradas en *PKD1*, *PKD2* y *PKD1-TSC2*, respectivamente.

Diagnóstico Preimplantación

El diagnóstico preimplantación para enfermedades genéticas está disponible en algunos países si la mutación familiar ya ha sido identificada en algún miembro de la familia afectado por DNA fetal vía amniocentesis o biopsia coriónica. Sin embargo, es rara vez considerado para condiciones de inicio en la adultez como ERPAD, la cual no afecta el intelecto y tiene tratamiento si no curativo, si preventivo; por lo que la decisión de interrupción del embarazo se mantiene como una situación éticamente compleja. Una posible excepción pudiera ser en las raras familias donde la entidad empieza muy temprano y/o se comporta de manera grave, esto para disminuir el riesgo de recurrencia. La prueba preimplantación se ha realizado en pocos casos [80].

1.5 TRATAMIENTO

Ningún tratamiento ha sido demostrado que previene o retrasa la progresión de ERPAD. Terapias prometedoras incluyen antagonistas del receptor de vasopresina, aumentar la ingesta de líquidos, inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona (REANAL), uso de inhibidores de rapamicina (mTOR). El tratamiento incluye medidas no específicas como control estricto de TA, restricción de la ingesta de proteínas, dieta baja en sal y estatinas las cuales pueden prevenir la progresión de la enfermedad y reducir la mortalidad cardiovascular [81]. Adicionalmente, terapia sintomática que incluya control de dolor, reposo en hematuria macroscópica o antibióticos si hay quistes infectados. Hay que recordar que la función renal en estos pacientes usualmente se mantiene normal hasta la cuarta década de la vida; posteriormente la tasa de FG disminuye en promedio 4.4 a 5.9 mL/min/año.

1.5.1 ESTILO DE VIDA

Aumento de la Ingesta de Líquido

Al disminuir la concentración de niveles de vasopresina se ha postulado como un posible mecanismo terapéutico para inhibir la formación de quistes. Para probar este estudio, un estudio piloto examinó los efectos de carga hídrica aguda y crónica en la osmolalidad urinaria y concentraciones de AMPc en 13 sujetos con ERPAD y 10 controles sanos [82]. Los criterios de exclusión incluyeron una historia de síndrome antidiurético, uso de agonistas o antagonistas de vasopresina, sodio sérico <135 mEq/L o una estimada TFG <60 ml/min por 1.73 m². La carga hídrica crónica (al menos 3 L/día) aumentó el volumen urinario y disminución de su osmolalidad a valores medios de 3.1 L/día y 270 mosmol/L en pacientes con ERPAD. La excreción de AMPc/24hrs no cambio, aunque con la carga aguda si (2L en 2.5 hrs). Esta información sugiere que un aumento en la ingesta de líquido de 3 L/día suprime la osmolalidad urinaria y parcialmente suprime los niveles de ADH

(*antidiuretic hormone*). Una ingesta elevada de agua puede lograr una supresión más completa de ADH y AMPc. Sin embargo es extremadamente difícil calcular la cantidad de líquido requerido para suprimir adecuadamente los niveles de ADH y dado que los pacientes con ERPAD tienen problemas para concentrar orina al principio y están predispuestos para litiasis, la ingesta libre debe ser sugerida (>3 L/día).

El sodio sérico debe ser monitorizado en quienes la TFG estimada es <30 ml/min por 1.73 m², o en aquellos en riesgo para hiponatremia (como aquellos con tiazidas). Los pacientes quienes tienen una TFG estimada <15 mL/min por 1.73 m² no deben exceder esta cantidad.

Dieta

La restricción de cafeína (aumenta AMPc) y amiloride puede inhibir el crecimiento quístico en modelos animales con patología quística, pero no se ha demostrado su efectividad en pacientes con ERPAD. Respecto a la restricción proteica existen resultados controversiales sobre su eficacia de una dieta baja en proteína.

1.5.2 FARMACOLÓGICO

Control estricto de TA

Puede prevenir la progresión de la nefropatía y disminuir el riesgo de morbilidad cardiovascular que caracteriza a todos los pacientes con ERC. Si no hay contraindicaciones, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) debe ser el tratamiento de primera línea [83]. La actividad aumentada del sistema REANAL y la expansión del volumen extracelular juegan un papel importante en la patogénesis de la HAS en pacientes con ERPAD, ergo, los pacientes generalmente responden bien a estos agentes. Adicionalmente algunos estudios han sugerido que el tratamiento con IECA o ARA pueden enlentecer la progresión, especialmente en pacientes con proteinuria. La monitorización cuidadosa está indicada en pacientes de alto riesgo (aquellos riñones muy grandes o con falla renal establecida) después de inicio de un IECA, cuando un episodio de depleción de volumen o cuando una hemorragia quística ocurra en alguien quien ya está siendo tratado con uno de estos agentes. Los ARA deben ser considerados en aquellos pacientes quienes no toleran los IECA, secundario los efectos secundarios como tos o angioedema.

Los pacientes quienes desarrollan una elevación significativa de la creatinina plasmática deben ser monitoreados de cerca [84]. Si la creatinina o el potasio aumentan significativamente por estos agentes, está indicado utilizar otro agente como bloqueadores de canales de calcio; algunos expertos prefieren el uso de un beta-bloqueadores como terapia de segunda línea dados los potenciales efectos en la formación de quistes.

Estatinas

La hiperlipidemia debe ser tratada agresivamente entre pacientes quienes han disminuido su función renal dado que la ERC se considera equivalente a cardiopatía coronaria. Algunos, pero no todos los estudios de pacientes con ERC leve a moderada de cualquier causa sugieren que las estatinas pueden ayudar a preservar la función renal [85]. No hay información que sugiera que las estatinas previenen la ERCT en adultos con ERPAD, sin embargo efectos beneficiosos se han observado en la perfusión renal y función endotelial en estos pacientes. Sin embargo, en un estudio doble-ciego, placebo-controlado, en fase clínica III [86] de 110 pacientes pediátricos, 83 terminaron un periodo de tres años de tratamiento y mostraron que una menor cantidad de participantes que recibieron pravastatina alcanzaron la meta del cambio $\geq 20\%$ talla-volumen renal ajustado, índice de masa ventricular izquierdo, excreción de albumina urinaria comparado contra placebo (69 vs 88%, respectivamente); esto fue debido principalmente a una menor proporción que alcanzó el aumento del ajuste talla-volumen renal total (46 vs 68%). Hallazgos similares fueron observados entre grupos de estudios para masa ventricular izquierda (25 vs 38%, $p=0.18$) y excreción de albuminuria (47 vs 39%, $p=0.50$). El ajuste de talla-volumen renal total se realizó para edad, sexo, estadio de HAS en un periodo de 3 años, el cual fue significativamente menor con pravastatina (23 vs 31%). Estos hallazgos sugieren que la pravastatina es un agente potencialmente efectivo para disminuir la progresión de nefropatía estructural en niños y adultos jóvenes con ERPAD y apoya su papel como tratamiento temprano en esta condición [87]. El uso temprano de Pravastatina en población pediátrica pudiera retrasar la progresión de la enfermedad.

Antagonistas de Receptores de Vasopresina

Evidencia in vitro sugiere que un aumento intracelular de AMPc juega un significativo papel en la quistogénesis de ERPAD. Los antagonistas del receptor V2 (los cuales disminuyen los niveles de AMPc en el epitelio renal), han sido evaluados en modelos animales de poliquistosis AD y AR, se observó que el OPC-31260 y Tolvaptan (OPC-41061) disminuyen los niveles de AMPc, inhiben quistogénesis y previenen el crecimiento renal y falla en tres modelos murinos; las ratas con poliquistosis sin vasopresina circulante están protegidas de formación de quistes pero los desarrollan cuando se expresan a agonistas V2 y DDAVP (*1-deamino-8-D-arginine vasopressin*); ambos antagonistas V2 inhiben la señalización de MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), el cual media la respuesta proliferativa de AMPc renal y las ratas con poliquistosis que no expresan AVP (*arginine vasopressin*) redujeron notablemente la señalización MAPK.

Los resultados de un estudio multicéntrico, placebo-controlado, doble ciego (TEMPO 3:4 trial) indicó un efecto beneficioso de Tolvaptan en la progresión de la nefropatía en ERPAD [88]. Los criterios de inclusión fueron edades de 18-50 años (media de 40), depuración de creatinina estimada >60 ml/min (promedio 81 ml/min) y volumen renal

total >750 mL (promedio de 1,705 mL). La dosis diaria de Tolvaptan varió de 60 a 120 mg, con una dosis promedio diaria de 90 mg (dividida en 60 mg en la mañana y 30 en la noche). Entre los 157 pacientes quienes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 (Tolvaptan : placebo) y completaron el estudio, los siguientes hallazgos fueron notados a los 3 años: el incremento anual del volumen renal total fue menor entre pacientes quienes recibieron Tolvaptan, comparados contra placebo (2.8 vs. 5.5%, respectivamente); el decremento anual en la función renal (medida por creatinina sérica) fue más lenta entre pacientes quienes recibieron Tolvaptan, comparada contra placebo (-2.61 vs. -3.81 [mg/mL] por año, respectivamente); un resultado compuesto que incluía tiempo de progresión clínico (definido como empeoramiento de la función renal, dolor, HAS y albuminuria) y la proporción de progresión en la disminución renal favoreció al Tolvaptan contra placebo (44 vs. 50 eventos por 100 personas-años de seguimiento), con menores proporciones de empeoramiento de la función renal (2 vs. 5 eventos por 100 personas-años de seguimiento) y dolor renal (5 vs. 7 eventos por 100 personas-años de seguimiento); la proporción de eventos adversos fue similar entre grupos, pero la proporción de discontinuación fue mayor con Tolvaptan comparada contra el grupo placebo (23 vs. 14%, respectivamente) debido a que tuvieron una mayor frecuencia de efectos adversos debido al aumento de la aquaresis (poliuria, polidipsia, nicturia y frecuencia urinaria) pero una menor frecuencia de eventos adversos relacionados a ERPAD (dolor renal, hematuria, IVU y dolor de espalda). Eventos adversos serios ocurrieron en al menos 0.5% de los pacientes que incluían aumento de las enzimas hepáticas (0.9% Tolvaptan vs. 0.4% placebo), dolor torácico (0.8% Tolvaptan vs. 0.4% placebo) y cefalea (0.5% Tolvaptan vs. 0% placebo). Un aumento >2.5 veces en enzimas hepáticas ocurrieron más frecuentemente entre pacientes quienes recibieron Tolvaptan contra el grupo placebo (4.9% vs. 1.2%, respectivamente). En todos los casos, estas anomalías se resolvieron espontáneamente o al suspender el Tolvaptan [89]. El aumento promedio de la concentración de sodio sérico fue 2.5 mEq/L con 4 y 1.4% Tolvaptan vs placebo logrando una concentración de sodio de ≥ 150 mEq/L. La hiperuricemia y/o gota ocurrieron en 2.9 y 1.4% del grupo de tolvaptan y placebo respectivamente, pero estos eventos no conllevaron a eventos adversos serios.

Los resultados positivos del estudio pudieran ser sesgados por el hecho de que todos los pacientes fueron solicitados aumentar la ingesta de agua y evitar la deshidratación. Esto pudiera haber disminuido los niveles de vasopresina en el grupo placebo, resultando en una infraestimación del efecto beneficioso del Tolvaptan. Se sugiere que este no sea usado como tratamiento de ERPAD sin sopesar los riesgos-beneficios individualmente y según las agencias reguladoras de cada país. Basados en los efectos adversos observados en el estudio TEMPO, la FDA emitió una advertencia sobre la posibilidad de daño hepático irreversible asociado al uso del Tolvaptan, el cual fue aprobado para tratar hiponatremia. El Tolvaptan no ha sido aprobado para el tratamiento de ERPAD.

Somatostatina

Puede reducir la acumulación de líquido renal y hepático entre pacientes. En un estudio al comparar somatostatina contra placebo en pacientes con ERPAD, la terapia activa fue asociada con un menor aumento en el tamaño de quistes y volumen renal total después de 6 meses de tratamiento [89].

El beneficio de la somatostatina fue también observado en un estudio aleatorio de un año en el cual 34 pacientes con ERPAD y 8 con poliquistosis hepática AD recibieron somatostatina de acción prolongada (Ocreotide) o placebo; en este estudio, el volumen hepático medio disminuyó del basal pero virtualmente no cambió con placebo (4.9 vs. 0.92%, $p > 0.045$) y 21 de 18 pacientes quienes recibieron Ocreotide tuvieron una reducción en el volumen hepático [90]. Entre los pacientes con ERPAD, el volumen renal medio fue estable con Ocreotide (1143 y 1129 mL basales y al año, respectivamente) pero aumentó con placebo (803 y 874 mL basal y al año, respectivamente) con un cambio significativamente menor con Ocreotide, comparado contra placebo (0.25 vs 8.6%, respectivamente). La TFG disminuyó de igual forma en ambos grupos al año. El Ocreotide se asoció con una mejoría en el dolor y actividad física. Los efectos secundarios asociados incluyeron diarrea leve (11 pacientes), calambres abdominales (5 pacientes), náusea (6 pacientes) y gas (2 pacientes). Los resultados de un estudio de extensión fueron reportados a los 2 años. Entre los 14 pacientes quienes habían recibido placebo un año continuaron con Ocreotide un año, disminuyendo el volumen hepático (7.6%). Entre 28 pacientes quienes recibieron Ocreotide por los 2 años, la reducción del volumen hepático se mantuvo y no hubo una reducción posterior [91].

Se realizó otro estudio multicéntrico [92] comparó los efectos del Ocreotide al año y 3 años vs placebo respecto al cambio el volumen renal total, volumen quístico y TFG: 75 pacientes con ERPAD y una estimada TFG ≥ 40 mL/min por 1.73 m^2 fueron asignados aleatoriamente para recibir 2 inyecciones intramusculares de Ocreotide-LAR (20 mg) o placebo cada 28 días; al año, el volumen renal total aumentó menos en el grupo con Ocreotide-LAR comparado contra placebo (46 vs 144 mL, respectivamente) y a los 3 años, entre 70 pacientes, el cambio del volumen renal total fue incluso menor en el grupo con Ocreotide-LAR (220 vs. 454 mL), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, la proporción de crecimiento fue 75 mL/año menor en el grupo con ocreotide-LAR. El volumen quístico total también aumentó menos en este grupo comparado contra placebo al año (33 vs. 109 mL, respectivamente) y a los 3 años (184 vs. 395 mL, respectivamente), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa a los 3 años. A los 3 años, comparada contra el basal, la disminución de TFG medida con la depuración de iohexol, tendió a ser menor en el grupo con Ocreotide comparado contra placebo (3.85 vs. 5.95 mL/min por 1.73 m^2), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. 4 pacientes con colelitiasis/colecistitis y 2 con hipoglucemia fueron reportados en el grupo con Ocreotide; efectos adversos menores en el grupo incluyeron colelitiasis asintomática,

diarrea, flatulencia y dolor abdominal. Aunque estos resultados son prometedores, este estudio y el previo antes mencionado sugieren que el efecto beneficioso del Ocreotide puede ser atenuado después de 2 años.

Rapamicina (mTOR)

La vía de señalización mTOR puede modular la progresión de la enfermedad. Esto fue inicialmente sugerido en un análisis retrospectivo de pacientes postrasplantados de ERPAD quienes mostraron que ambos volúmenes (renal y hepático) disminuían más en pacientes quienes estaban recibiendo inhibidores de la mTOR, rapamicina (Sirolimus) comparado contra aquellos quienes no. El estudio SIRENA [93] sugirió que la rapamicina estabilizaba el crecimiento de los quistes a 6 meses; Sin embargo dos estudios aleatorizados más grandes [94, 95] mostraron efectos discordantes en el crecimiento quístico sin beneficios en la función de depuración renal: en un estudio doble ciego de dos años, 431 pacientes con ERPAD (TFG estimada media de 55 ml/min por 1.73m²) recibieron un inhibidor de la mTOR (Everolimus) o placebo. El aumento en el volumen renal total, medido por RM, fue menor en el grupo de Everolimus comparado contra placebo al año (102 vs. 157 mL, p=0.02) y a los 2 años (230 vs. 301 mL, p=0.06); sin embargo no hubo diferencia en la disminución media de la TFG estimada (8.9 vs. 7.7 mL/min por 1.73 m²), y la proporción media proteína-creatinina se mantuvo estable en el grupo placebo pero aumentada en el de Everolimus. Los efectos adversos comunes asociados incluyeron leucopenia, trombocitopenia, hiperlipidemia y resultaron en una alta tasa de discontinuación (35% aproximadamente). En un estudio abierto de 18 meses [94] 100 pacientes con una depuración de creatinina estimada de ≥ 70 mL/min, recibieron Sirolimus (2 mg diario) o tratamiento estándar; no hubo diferencia en el volumen renal medio, determinado por RM, o en la estimada depuración de creatinina entre grupos a los 18 meses, adicionalmente, la proporción albumina-creatinina fue 38% más elevada en el grupo de Sirolimus, comparado contra el que recibió tratamiento estándar.

Una explicación sugerida por la ausencia de beneficio funcional de Everolimus, a pesar de la reducción en el aumento del volumen renal, es que el medicamento fue iniciado demasiado tarde; los pacientes ya tenían un detrimento marcado en la TFG estimada y fibrosis, más que un volumen quístico aumentado, y esto pudo haber disminuido la función renal observada en el estudio. Apoyando la hipótesis, la temprana y no tardía, administración de Sirolimus inhibió la mTOR, formación de quistes y fibrosis en modelos animales. Alternativamente, el Everolimus pudo haber inhibido la hipertrofia compensatoria, la cual usualmente preserva la TFG; esta última explicación sugiere que el Everolimus puede tener un efecto protector extra a largo plazo, pero la duración del estudio fue muy corta para demostrar tal efecto. Importantemente, la conocida nefrotoxicidad de los inhibidores de la mTOR, como se evidenció al aumentar los niveles de proteinuria son independientes de la formación y expansión de los quistes, por lo que resulta difícil

establecer los beneficios de inhibir la mTOR basado en los cambios del volumen renal total [97].

La falta de efecto del Sirolimus en el volumen renal a los 18 meses es potencialmente atribuible al nivel bajo de medicamento efectivo, el cual fue mucho menor que aquellos asociados con un efecto benéfico en estudios animales [98]. Esta hipótesis es apoyada por la observación que el Sirolimus no tenía efecto en modelos animales excepto a una dosis 10 veces mayor que la usada en pacientes. Adicionalmente, un pequeño estudio piloto [99] comparó el efecto de Ramipril con alta dosis de Sirolimus (concentración media sérica de 6.4 ng/mL) contra Rimipril con baja dosis de Sirolimus (concentración media sérica de 3.2 ng/mL) contra Rimipril solo, sugiriendo que las altas dosis pueden parcialmente inhibir un aumento el volumen renal y decremento en la TFG estimada. La concentración sérica acumulada en este estudio, donde el Sirolimus no fue efectivo era de 4.1-4.9 ng/mL. Sin embargo, mayores dosis de inhibidores de la mTOR casi seguramente causarían más efectos adversos. La presentación combinada con folatos para aumentar dosis efectiva de Rapamicina inhibió la actividad mTOR en el riñón, pero no en otros órganos y preservó la función renal en modelos murinos. Este hallazgo podría reducir la toxicidad sin comprometer la eficacia.

Otros Fármacos

Una variedad de terapias médicas, incluyendo metilprednisolona, alcalinización urinaria, taxol, lovastatina, inhibidores tirosin-cinasa de receptores de factor de crecimiento, agonistas de proliferadores de receptores peroxisomales, inhibidores de cinasas ciclina-dependientes e inhibidores de MAPK están siendo estudiados en modelos animales para ERPAD [100]. Al momento no existen estudios clínicos que muestren la efectividad de usarlos.

Grados de Recomendación

- 2B: El tratamiento con IECA o ARA pueden, además de disminuir la TA, enlentecer la progresión de ERPAD, especialmente en pacientes con proteinuria. Para pacientes quienes no tienen contraindicaciones para un IECA (como embarazo), se sugiere usarlo como la terapia inicial antihipertensiva.

1.5.3 TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL (TSR)

Como con cualquier paciente con ERCT, las opciones son diálisis o trasplante renal [101]. La diálisis peritoneal es menos realizada que la hemodiálisis porque es difícil para el paciente acomodar grandes volúmenes de líquido dialítico en un escenario con riñones aumentados de tamaño. Adicionalmente, hay un riesgo aumentado de peritonitis secundaria a la infección quística o complicaciones por diverticulosis. Aun así, algunos centros han visto que la diálisis peritoneal es bien tolerada y no resulta en dificultades para el paciente

con ERPAD que requieren TSR. En general estos pacientes tienen resultados similares, o incluso mejores, con cualquier TSR comparados con otros pacientes en ERCT. Es importante notar que la terapia para la poliquistosis hepática puede continuar en pacientes con ERPAD quienes ya tienen ERCT.

Diálisis Peritoneal

Un beneficio en la sobrevida de los pacientes con ERPAD comparado con aquellos sin ella se ha observado. Adicionalmente, hay evidencia limitada que sugiera que pacientes con ERPAD puedan tener mayores tasas de sobrevida con diálisis peritoneal que con hemodiálisis [102].

Hemodiálisis

La sobrevida de pacientes con ERPAD en hemodiálisis puede ser mejor (por 10-15%/5 años) contra aquellos con otras causas de ERCT, incluyendo pacientes no diabéticos. En una encuesta grande del sistema de información de Estados Unidos, el RR de muerte fue menor entre pacientes con ERPAD, comparado con pacientes control no diabéticos en diálisis (RR 0.57, 95% CI 0.53-0.61). La diferencia en la sobrevida se debe principalmente a una menor incidencia de patología coronaria en estos pacientes generalmente más saludables con ERPAD. Los problemas clínicos más frecuentemente observados en pacientes con ERPAD incluyen dolor (36 vs. 2% de pacientes sin ERPAD), hematuria macroscópica (36 vs. 16%) e infección renal (16 vs. 2%).

Dolor Crónico

El dolor abdominal y de espalda de riñones masivamente grandes o de hígado puede ser incapacitante entre un grupo pequeño de pacientes con ERPAD. En estos pacientes el drenaje o esclerosis de quistes pueden controlar el dolor efectivamente. La nefrectomía o embolización de la arteria renal puede ser considerada en pacientes con ERCT. Un estudio quirúrgico por un grupo especializado puede mejorar substancialmente el dolor refractario [103].

Nefrectomía

Es evitada en lo posible. Rara vez los pacientes requieren nefrectomía, de uno o ambos riñones quísticos, para acomodar mejor el implante, IVU de repetición, dolor crónico, carcinoma de células renales o hematuria crónica que requieran transfusiones. La nefrectomía es más frecuentemente considerada para dolor constante y que requiera medicamentos no narcóticos o que ha causado una disminución en la calidad de vida por varios meses. También puede ser beneficiosa en pacientes con nefritis infecciosa de repetición resistente a antibióticos frecuentemente asociada con falla renal o litiasis complicadas (cálculos en astas de alce). Las infecciones quísticas aisladas deben ser primeramente tratadas con largos periodos de antibiótico o descompresión quística antes de

considerar nefrectomía. En los últimos años la remoción laparoscópica de los quistes ha ido más usada que la nefrectomía abierta.

En general los resultados son similares que con la nefrectomía pre, trans o postrasplante, pero concomitantemente la nefrectomía y trasplante se asocian a una mayor tasa de pacientes satisfechos. En una serie de 32 pacientes 7, 16 y 9 se les realizó nefrectomía pre, trans y postrasplante respectivamente. Como era esperado, la pérdida sanguínea, el tiempo quirúrgico y la duración hospitalaria fue algo mayor para el grupo transquirúrgico (aproximadamente 50 mL, 160 minutos y 1.5-2 días, respectivamente) sin contar el procedimiento quirúrgico mismo de trasplante en aquellos pacientes quienes tuvieron la nefrectomía postrasplante.

Trasplante Renal

La tasa de complicaciones posteriores al trasplante es similar a aquellas en la población general. En la preparación pre-trasplante se sugiere que los pacientes se hagan tamizaje para la presencia de aneurismas intracraneales. Algunas pocas complicaciones específicas pueden ser más frecuentes o únicas para estos pacientes que incluyen inicio de diabetes, eritrocitosis, aneurismas sintomáticos, IVU, diverticulitis y otras enteropatías que requieren cirugía: en un estudio de 874 receptores renales [104] 114 tenían ERPAD, se compararon los eventos postrasplante y manifestaciones comparados con un control poblacional; en un seguimiento de 63 meses no hubo diferencia en el paciente o sobrevida del implante al comparar ambos grupos, las características clínicas más frecuentemente observadas o únicas de los pacientes con ERPAD incluyeron hematocrito elevado, la necesidad de nefrectomía (19 antes y 7 después del trasplante), diverticulitis (4 pacientes, 2 perforados) y aneurismas aórticos sintomáticos (2 murieron) [104]. En una segunda serie de 1,471 receptores, 145 tenían ERPAD, se encontró que las cirugías gastrointestinales fueron requeridas el doble de veces (12 vs. 6% para aquellos sin ERPAD); la perforación colónica fue la anormalidad más frecuente, un posible efecto de la elevada frecuencia de diverticulosis en estos pacientes quienes progresan a ERCT.

1.6 PRONÓSTICO

1.6.1 FACTORES

Entre la mayoría de los pacientes, la función renal se mantiene intacta hasta la cuarta década de la vida. Una vez que la tasa de filtración glomerular (TFG) empieza a caer, su reducción promedio es de 4.4-5.9 mL/min/año. Los factores de riesgo que se han identificado para la progresión de la falla renal en ERPA incluyen: factores genéticos, inicio a edad temprana de síntomas, sexo masculino, aumento de tamaño, índice de masa ventricular izquierda aumentada, proteinuria detectada por dipstick, bajo peso al

nacimiento, perfusión renal disminuida, aumento de la excreción de sodio urinario, aumento del colesterol LDL y coceptina (marcador subrogado para vasopresina) séricos; así como niveles séricos elevados de ácido úrico [105].

La identificación de individuos quienes están en riesgo elevado de progresión a ERCT es importante por razones pronósticas y/o para identificar pacientes quienes pudieran beneficiarse de terapias específicas cuando estas estén disponibles.

Genéticos

El principal factor que determina la progresión individual de la enfermedad es la mutación causal. Pacientes con *PKD2* avanzan más lentamente que aquellos con *PKD1*. Esto fue demostrado en una revisión de 333 y 291 pacientes con mutaciones en *PKD1* y 2 respectivamente, quienes fueron comparados con 398 controles [106]. La edad media de inicio de ERCT fue 54 y 74 años, para *PKD1* y 2 respectivamente. En aproximadamente 2 a 3% de pacientes, las deleciones que involucran a *PKD1* con *TSC2* resultan en una forma más quística y severa llamada síndrome de genes contiguos.

Otros factores genéticos, como la localización y tipo de mutación del gen, pueden contribuir a la severidad de la enfermedad. Pacientes con mutaciones en el extremo 5' de *PKD1* tienen un inicio temprano de ERCT y manifestaciones extrarrenales más severas comparadas con aquellas localizadas en el extremo 3'. Además, las mutaciones que producen proteínas truncadas en *PKD1* producen una enfermedad que las que son de tipo sentido-erróneo. No hay una asociación clara entre la severidad y posición de la mutación entre pacientes con *PKD2*, sin embargo algunos tipos de mutaciones se han asociado a una evolución menos grave.

La expresividad variable en esta enfermedad es común entre la misma familia y esta pudiera explicarse por mosaïcismo somático, donde la mutación en *PKD1* no se expresa en todas las células; o por genes modificadores de la enfermedad que se heredan independientemente de la mutación [107]. Algunos candidatos incluyen al de la enzima convertidora de la angiotensina 1, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, sintasa de óxido nítrico endotelial y al Dickkopf 3 (*DKK3*).

El estudio molecular está disponible para identificar la mutación causal en ERPAD pero no se hace de rutina, excepto cuando un diagnóstico definitivo necesita hacerse (como tamizaje a miembros de la familia en búsqueda de posibles donadores). En pacientes con historia familiar para ERPAD con genotipo desconocido se debe prestar mucha atención a la genealogía ya que esta pudiera predecir la mutación. En un estudio con 484 pacientes de 90 familias con mutaciones caracterizadas [108], para predecir si se trataba una en *PKD1* o 2, se analizaron varias estratificaciones respecto a la edad de inicio de ERCT o sobrevida renal sin ERCT de familiares afectados donde se observó que la presencia de al menos un miembro de la familia quien desarrolló ERCT <55 años predecía mutaciones en *PKD1* con

un VPP de 100% y S de 72%; la presencia de al menos un miembro de la familia que llegaba a los 70 años sin ERCT predecía mutaciones en *PKD2* con un VPP de 100% y una S de 74%. Dado que ningún criterio tiene un VPN de 100%, la ausencia de un miembro de la familia afectado quien satisfaga esos criterios no permite la exclusión de cualquiera de las mutaciones.

Hipertensión Arterial Sistémica

Es un factor de riesgo de progresión de la enfermedad y se asocia con volumen renal aumentado antes de la pérdida de la función renal.

Tamaño Renal

Basados en información del CRISP (*Consortium for Radiologic Imaging of Polycystic Kidney Disease*) se sugiere que la disminución de la TFG se correlaciona con el aumento del volumen renal y volumen quístico, así como una disminución en la perfusión renal. Este estudio reportó que el volumen renal basal determinado por RM predecía la tasa de crecimiento renal y disminución de la función. El ajuste de Talla-Tamaño Renal predice adecuadamente la disminución de la TFG (ajuste Talla-Volumen >600 cc/m) siendo un mejor predictor de ERCT que la edad de inicio, creatinina basal, BUN o proteinuria. Los pacientes con mutaciones en *PKD1* tienen quistes más grandes a la hora del diagnóstico, comparados con aquellos en *PKD2*, pero no crecen más rápido; sin embargo, un mayor número de quistes están presentes en *PKD1*, sugiriendo que el número de quistes nuevos en formación difiere entre los dos genotipos más que entre la proporción de crecimiento quístico mismo.

Inicio Temprano de Síntomas

Los pacientes quienes se presentan con síntomas a una edad más temprana son más propensos a desarrollar ERCT. En un estudio, pacientes diagnosticados <30 años de edad tuvieron una supervivencia renal media de 10 años menos que aquellos diagnosticados después de los 30 años de edad [109].

Proteinuria

Los pacientes quienes tienen un dipstick positivo para proteinuria y un incremento moderado de albuminuria (antes “microalbuminuria”) tienen un riesgo mayor de progresión a ERCT; pero son una minoría de los pacientes con ERPAD (27%) los que presentan esta manifestación. La proteinuria también se asocia a tamaño renal, HAS y disminución de la función renal.

Sexo Masculino

Se ha asociado una progresión más rápida si mutaciones en *PKDI* en algunos estudios, pero no en todos [110]. Se desconocen las razones.

Bajo Peso Al Nacer

Se ha asociado con un inicio de ERCT a edad joven. En un estudio de 284 pacientes con ERPAD y ERCT cuyos pesos al nacimiento se obtuvieron de los archivos guardados por el gobierno danés donde después de ajustar por múltiples variables incluyendo la TAM, genero, sexo, década y tratamiento antihipertensivo; por cada kilogramo de peso al nacimiento se asociaba con un aumento de 1.7 años para el inicio de ERCT [111].

1.6.2 PROGRESIÓN DEL CRECIMIENTO QUÍSTICO

Documentar el tamaño renal por RM puede dar información pronóstica. La mayoría de los estudios que han evaluado la utilidad pronóstica de estudios de imagen han utilizado este método con o sin gadolinio. En la práctica, el uso de gadolinio está limitado por su asociación con fibrosis nefrogénica sistémica en pacientes con falla renal [112]. Las imágenes obtenidas, con o sin gadolinio, correlacionan grandemente respecto a la medición del volumen renal, sugiriendo que la RM puede ser también usada sin gadolinio para la medición del tamaño renal.

El USG no parece ser lo suficientemente preciso o reproducible para medir el cambio en el volumen renal en un periodo corto de tiempo. Medidas del volumen total renal se han utilizado principalmente en investigación y no están disponibles de rutina para mediciones clínicas. Sin embargo, un seguimiento mayor del grupo CRISP sugiere que mediciones de >600 mL/m ajustada Talla-Volumen renal total era predictiva de alcanzar ERC etapa 3 en 8 años. Investigadores han usado únicamente representativas imágenes coronales por RM y su reproducibilidad se ha medido por volumen renal total.

Adicionalmente, incorporar el volumen renal total a un algoritmo que incluya la edad y creatinina sérica permite una estimación del total de años previos antes de llegar a ERCT. Ambos, USG y RM que midan volumen renal total pueden predecir confiablemente un 30% de disminución de TFG estimada, duplicación de la creatinina sérica y ERCT en ERPAD.

1.6.3 EMBARAZO

Como con otras causas de ERCT, el efecto en el embarazo en mujeres con ERPAD depende de la función renal basal. En un estudio de 235 mujeres con función renal normal o casi normal (≤ 1.2 mg/dL [105 micromol/L]) y 605 embarazos [113] se observó: la tasa de

fertilidad en ambos sexos fue similar a aquella de miembros de la familia no afectados, las mujeres normotensas usualmente tuvieron embarazos exitosos sin complicaciones, las mujeres con HAS de reciente diagnóstico (16%) con o sin preclampsia fueron más propensas a desarrollar HAS crónica, las mujeres hipertensas tuvieron un riesgo incrementado de pérdida fetal y preclampsia, las mujeres quienes desarrollaron preclampsia tuvieron tasas más altas de prematuridad y mortalidad perinatal; hubo una sugerencia de que cuatro o más embarazos se asociaron con una disminución en la depuración de creatinina, sugiriendo que embarazos reiterativos pueden aumentar la progresión de la enfermedad, así como aumento del tamaño de los quistes hepáticos únicamente (posible efecto hormonal) y finalmente hubo un aumento de la frecuencia de embarazos ectópicos, sugiriendo que la estructura de las trompas, su función ciliar y peristálsis es anormal en mujeres con ERPAD.

1.6.4 CAUSAS DE MUERTE

La mayoría de los pacientes con ERPAD mueren de causas cardíacas. En un reporte de 129 pacientes, las causas de muerte incluían cardiopatía (36%), infección (24%) y evento neurológico (12%). La hipertrofia cardíaca se observa en 89% y enfermedad coronaria en 81% de los pacientes quienes se les realizaron autopsia. Las muertes neurogénicas fueron debidas principalmente a roturas de aneurismas intracraneales (6%) y hemorragia intracraneal hipertensiva (5%). Ninguno murió de cáncer renal.

1.7 ESTUDIO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El estudio de enfermedades quísticas renales a ser consideradas en un paciente (sobre todo si no hay AHF de ERPAD) abarca la realización de una adecuada genealogía haciendo especial énfasis en la edad del paciente, antecedente de otras enfermedades genéticas presentes y realización de una exploración física completa. Si los riñones son hiperecogénicos, con o sin quistes, se debe incluir una evaluación anatómica completa, genealógica y por USG de los riñones de los progenitores y abuelos de ser necesario [114]. Hay que recordar que también existe la posibilidad de encontrar alteraciones cromosómicas por lo que un cariotipo debe ser ofrecido si existen malformaciones en otros órganos o si los hallazgos son bilaterales.

Imagenología

Las nefropatías congénitas quísticas pueden ser clínicamente evidentes desde la etapa fetal. La apariencia normal de la corteza renal es tan ecogénica como la hepática o esplénica, mientras que la medula es relativamente hipoeecogénica. Por definición, un riñón

hiperecogénico tiene una corteza más ecogénica que la hepática o esplénica. Es más importante notar que los riñones fetales normales pueden ser fisiológicamente hiperecogénicos en el primero y segundo trimestres y debe incluir la valoración de: volumen de líquido amniótico, tamaño renal, diferenciación corticomedular, nivel de ecogenicidad renal, localización y tamaño de los quistes renales. La diferenciación corticomedular puede estar ausente o presente, si está presente se clasifica como normal, aumentada e inversa. La diferenciación normal se define de acuerdo a la ecogenicidad de la corteza y medula. La combinación de corteza tan ecogénica como la hepática o esplénica y la hipoecogenicidad relativa medular es característica de una adecuada diferenciación corticomedular. Si los riñones son ecogenicamente uniformes, sin macroquistes visibles, no son un manifestación incidental raro con el USG obstétrico. Es esencial diferenciar la nefropatía significativa de variantes normales: tamaño renal normal por percentiles, corteza moderadamente brillante, visible diferenciación corticomedular (>20 SDG), tamaño vesical y volumen de líquido amniótico normal. En un estudio [115] el diagnóstico final de 93 fetos presentando esta forma los riñones quienes desarrollaron nefropatía fueron: ERPAD 28/93, ERPAR 31/93, Bardet-Biedl 11/93, Meckel-Gruber 9/93, Ivemark II 6/93, Edwards 5/93, Jarcho-Levin (displasia espondilotorácica) 1/93, Beemer (costillas estrechas, micromelia con/sin Polidactilia) y 1/93 y síndrome Meckel-like 1/93.

La RM fetal puede ayudar a diferenciar la localización de los diferentes tipos de quistes (si hay o no involucro medular). En un estudio [116] la RM en dos fetos con riñones grandes hipoecoico mostro hiperintensidades medulares localizadas que sugerían ERPAR en un feto y displasia medular quística con síndrome de Jeune en el otro; en un paciente donde se sospechaba agenesia renal unilateral, la RM demostró que era bilateral. El involucro medular se visualiza como lesiones hiperintensas.

Existen distintos tipos de clasificaciones para las nefropatías quísticas congénitas. Para propósitos clínicos y de asesoramiento genético, es útil clasificarlas en:

1.7.1 Enfermedades Congénitas Hereditarias

1.7.1.1 ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA RECESIVA

Su prevalencia calcula es de 1:20,000 RNV. ERPAR es causada por mutaciones en *PKHD1 (Polycystic Kidney and Hepatic Disease)* con locus en 6p12.3-12.2 y que codifica para Fibroquistina. Esta proteína se expresa normalmente en el Cilio Primario y cuerpo basal de células epiteliales de ductos renales y biliares. Su función exacta no se sabe; sin embargo la Fibroquistina parece actuar como receptor de membrana interactuando con ligandos proteicos extracelulares y traduciendo señales intracelulares al núcleo involucradas en diferenciación celular. Esta enfermedad se caracteriza por una dilatación no obstructiva o ectasia de los túbulos colectores de la medula renal, resultando en

microquistes de <2mm de diámetro, estos pueden expandirse hasta la corteza en casos graves. La corteza renal externa se mantiene normal hasta que ya no existen túbulos en esa área. La gravedad de la nefropatía es proporcional al porcentaje de nefronas afectadas por los quistes y se correlaciona con la gravedad de las mutaciones en *PHKDI*. Todos los individuos afectados tienen algún grado de involucre hepático con disgenesia biliar y fibrosis hepática. ERPAR se ha clasificado en perinatal, neonatal y juvenil. El involucre renal es más común en casos con de presentación perinatal, mientras que el involucre hepático es más típico en edades mayores.

Respecto al uso de USG la característica predominante es un agrandamiento uniforme y masivo con la preservación de la forma e hiperecogenicidad difusa en corteza y medula, así como pérdida de la diferenciación corticomedular. Estas características pueden presentarse en cualquier momento del embarazo; incluso los riñones grandes hiperecogénicos con diámetros transversos y anteroposteriores normales puede ser el único manifestación antes del tercer trimestre. En revisiones seriadas midiendo las dimensiones renales que confirmen el agrandamiento posterior y reducción del volumen de líquido amniótico ayudan a establecer el diagnóstico. La presencia de oligohidramnios grave, especialmente cuando hay AHF de ERPAR, aumenta la probabilidad del diagnóstico certero. El tamaño renal es típicamente 4-15 DS sobre la media para edad gestacional. Debido al gran tamaño renal, la circunferencia abdominal es mayor que la expresada por FUM. Conforme avanza el embarazo, los quistes macroscópicos aislados son visibles en la medula renal en un tercio de los casos. El masivo agrandamiento renal esta frecuentemente asociado con oligohidramnios y una pequeña/ausente vejiga debido a la drástica reducción de producción urinaria. La hipoplasia pulmonar puede ocurrir cuando el oligohidramnios se presenta muy temprano en el embarazo, sin embargo este no está presente siempre. Un anillo periférico relativamente hipocogénico, que representa la corteza periférica normal, puede estar presente y puede ser clave para el diagnóstico diferencial. La hiperecogenicidad piramidal, que recuerda a nefrocalcinosis medular con inversión de diferenciación corticomedular, también se ha reportado. Este manifestación es importante dado que solo hay otras pocas causas con diferenciación corticomedular invertida. El volumen de líquido amniótico si se conserva indicará un mejor pronóstico. Al comparar niños con adultos, el tamaño renal es menos prominente y el anillo hipocogénico externo con diferenciación corticomedular invertida, macroquistes medulares o focos ecogénicos no-sombra en la medula son usualmente vistos. La frecuencia de alteraciones estructurales fetales no está aumentada, excepto por el involucre hepático y la hipoplasia pulmonar que pudieran estar presentes.

El diagnóstico es probable cuando hay riñones agrandados ecogénicos bilaterales, una pequeña/ausente vejiga y oligohidramnios; sin embargo un diagnóstico prenatal preciso no puede ser realizado por USG únicamente. Los riñones ecogénicos sin quistes y con volumen normal de líquido amniótico representan una variable normal. Los fetos con

riñones muy grandes y oligohidramnios graves son más propensos a un peor pronóstico (eg, hipoplasia pulmonar), mientras que cuando el volumen de líquido amniótico se mantiene normal y los riñones están moderadamente aumentados de tamaño, la posibilidad de sobrevida sin morbilidad significativa es mayor. ERPAR no se asocia con una aumentada frecuencia de cariotipo alterado, por lo que estudios cromosómicos no sirven para confirmación diagnóstica pero pueden ser útiles para excluir otras patologías diferenciales. Adicionalmente, la biopsia coriónica y amniocentesis pueden ser realizadas para la prueba molecular en DNA fetal. El diagnóstico prenatal es posible usando un análisis de mutación dirigida y ha mostrado que puede detectar del 47-83% de las variantes y 85% de fenotipos graves. Existe también ectasia del túbulo colector y/o cambios macroquísticos, frecuentemente con nefrolitiasis, HAS y/o falla renal. Los pacientes igualmente presentan síntomas y signos de fibrosis hepática e hipertensión portal, colangitis o disgenesia biliar. El realizar una adecuada genealogía es útil. El USG en los progenitores no mostrara quistes, mientras que en ERPAD algún progenitor es descubierto como portador (>25 años de edad) al realizarse el diagnóstico en el niño; en dado caso de que los progenitores sean aún muy jóvenes, se procedería a realizar USG en los abuelos. Los hermanos asintomáticos deben ser evaluados en búsqueda de lesiones renales o fibrosis hepática.

La sobrevida de individuos con ERPAR depende del subtipo: perinatal (horas), neonatal (meses), infantil (<10 años) y juvenil (décadas). La muerte fetal puede ocurrir por oligohidramnios grave y la perinatal se relaciona a insuficiencia renal y pulmonar. La TSR y trasplante renal se han reportado que prolongan la sobrevida. La interrupción del embarazo es una opción aceptada.

1.7.1.2 ENFERMEDADES GLOMERULOQUISTICAS

Se caracterizan por quistes que resultan en la dilatación del espacio de Bowman. Al menos 5% de los glomérulos están involucrados. Los quistes no se agrandan, por lo que el tamaño renal tiende a permanecer normal o solo se agrandan moderadamente (2-8 DS sobre la media por edad gestacional). A pesar de que esta entidad puede ser parte de otros síndromes o de riñones displásicos, también puede presentarse en otras enfermedades hereditarias como ERPAD. La apariencia por USG se caracteriza por riñones moderadamente agrandados e hiperecogénicos con pérdida de la diferenciación corticomedular. Los quistes subcapsulares son patognomónicos, pero no están siempre presentes. Combinando la información obtenida de una historia clínica y genealogías bien realizadas con los hallazgos de imagen estructural se podrá a ayudar a escoger entre los posibles diagnósticos diferenciales:

- **Enfermedad Quística Medular:** estos pacientes tienen quistes en la unión corticomedular, riñones de tamaño normal-pequeño e hiperuricemia o gota, si es tipo 2. Modo de herencia autosómico dominante.

- **ERPAD tipo Glomerular:** los quistes son usualmente aislados y localizados en la corteza.

- **Trisomías Autosómicas:** síndrome de Edwards (trisomía 18) y Patau (trisomía 13).

- **Complejo Esclerosis-Tuberosa:** el diagnóstico clínico se confirma al documentar la presencia de otras manifestaciones de la enfermedad: desde 2 criterios mayores (angiomiolipoma renal, angiofibroma facial o placas en la frente, fibroma (peri)ungeal no traumático, desde 3 maculas hipomelanóticas, parche de Shagreen, múltiples hamartomas nodulares retínicos, tuber cortical, nódulo subependimario, astrocitoma subependimario de células gigantes, rabiomioma cardíaco, linfangioleiomiomatosis) o 1 mayor con 2 menores (múltiples quistes renales, hamartoma no renal, pólipos hamartomatosos rectales, parche acromico retiniano, tractos de migración radial de materia blanca, quistes óseos, fibromas gingivales, dermatosis en confeti, múltiples pits en pulpa). La prevalencia es de 1:5,800 RNV. Modo de herencia autosómico dominante y 2/3 de los casos son por mutación de novo. **Síndrome de genes contiguos PKDI-TSC2:** es una microdelección que inactiva a ambos genes que se asocian con una forma grave de ERPAD. Esta enfermedad es generalmente sospechada en el primer año de vida debido a la presencia de manifestaciones clínicas de esclerosis tuberosa aunada a ERCT a edades muy tempranas. Un MLPA puede ayudar a establecer el diagnóstico.

- **Enfermedad de von Hippel-Lindau:** además de los quistes renales los pacientes pueden presentar hemangiomas retínicos, carcinoma renal de células claras, hemangioblastomas cerebelares y espinales, feocromocitoma, tumores pancreáticos endocrinos y/o cistadenomas en epidídimo. De manera poco frecuente los pacientes con quistes renales sin alguna otra manifestación pueden mal diagnosticarse como ERPAD; el diagnóstico es eventualmente realizado con el desarrollo de alguna otra manifestación. Modo de herencia autosómico dominante.

- **Enfermedad Poliquística Hepática:** no involucra quistes renales por sí misma; sin embargo puede llegar a ser muy difícil de distinguirla si además presenta quistes renales simples. Aunque obtener datos sobre antecedentes familiares es muy importante, la prueba molecular puede ser necesaria para un diagnóstico definitivo. Modo de herencia autosómico dominante.

- **Síndrome OroFacioDigital tipo 1:** las manifestaciones extrarrenales son las de Oro- (frenula hiperplásica, malposición dental, lengua, paladar o labio hendido), Facio- (raíz de la nariz ancha con hipoplasia de las alas y hueso malar) y Digital (braqui, sin, clino, campto o polidactilia), además de quistes intracerebrales, agenesia del cuerpo calloso y agenesia cerebelar con/sin malformación de Dandy-Walker. En la edad adulta >50% de los pacientes presentarán quistes renales, e incluso pudiera ser la única manifestación de pacientes sin

AHF o en genealogías de ERPAD donde solo hay mujeres afectadas. La prevalencia es de 1:50,000 - 250,000 RNV femeninas y su herencia es dominante ligada al X.

- **Síndromes de Costilla Corta-Polidactilia:** los hallazgos incluyen labio-paladar hendido medial, caja torácica corta y costillas cortas, acortamiento de huesos, microcefalia proporcionada, Polidactilia y vermis cerebeloso pequeño. Esta es una displasia esquelética rara, letal. Modo de herencia autosómico recesivo.

- **Síndrome de Jeune** (displasia torácica asfíxante): esta displasia esquelética se caracteriza por tórax estrecho con costillas cortas, acortamiento de huesos largos, polidactilia, braquidactilia con alteraciones renales y hepáticas. La prevalencia va de 1:100,000-130,000 y su herencia es AR.

- **Síndrome de Zellweger** (síndrome CerebroHepatoRenal): los hallazgos incluyen restricción en talla baja, hipotonía, translucencia nucal aumentada, alteración en morfología de cabeza, micrognatia, hidrocefalia, cardiopatía, pliegue palmar transversal y contracturas en extremidades. La prevalencia va de 1:50,000-100,000 RNV, con un patrón de herencia AR.

- **Síndrome de Ivemark II:** los hallazgos sugestivos incluyen displasia reno-hepático-pancreática, asplenia/poliesplenia, quistes hepáticos/renales/pancreáticos, agenesia de cuerpo calloso y quistes renales corticales. Esta es un raro síndrome AR, usualmente diagnosticado en necropsias.

1.7.1.3 DISPLASIAS QUÍSTICAS MEDULARES

Son caracterizadas por quistes tubulares.

- **Síndrome de Meckel-Gruber:** los hallazgos incluyen encefalocele occipital, malformación de Dandy-Walker, disgenesia biliar, poliquistosis renal bilateral y Polidactilia postaxial. Prevalencia es de 1:32,500 -40,000 RNV con un patrón de herencia es autosómica recesivo.

- **Síndrome de Bardet-Biedl:** se pueden encontrar riñones hiperecogénicos, agrandados, sin diferenciación corticomédular, líquido amniótico normal, polidactilia postaxial e hipogonadismo. Su prevalencia es de 1:125,000 - 160,000 con un patrón de herencia autosómica recesivo.

- **Síndrome de Beckwith-Wiedemann:** puede haber macroglosia, macrosomía, onfalocelo, hemiperplasia corporal, displasia medular renal (posteriormente se vuelve riñón en esponja), polihidramnios y aumento de tamaño hepático y placentario. La prevalencia aproximada es de 1:14,000 RNV. Es un problema de impronta, por lo que el 85% de los casos son esporádicos.

1.7.2 Enfermedades Congénitas No Hereditarias

1.7.2.1 DISPLASIA RENAL

Es una malformación común que afecta 2-4:1,000 RNV. Es parte de un espectro del CAKUT (*Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract*). Es un espectro que tiene muchos subtipos que van desde agenesia a riñones quísticos masivos y es la etiología principal de ERCT infantil. Se caracteriza por desorganización estructural de tejido renal, nefronas y túbulos colectores pobremente diferenciados, estroma aumentado y ocasionalmente quistes y tejido metaplasico como cartílago. La displasia renal se origina de interacciones anormales entre la yema ureteral y blastema metanefrica. Ocurre de manera espontánea o secundaria a defectos genéticos, obstrucción de vía urinaria inferior (displasia obstructiva) o exposición teratogénica. Aproximadamente 10% de los fetos afectados tienen AHF de malformaciones genitourinarias significativas.

Las causas monogénicas incluyen mutaciones en genes como *TCF2/HNF1b* (*Hepatocyte Nuclear Factor 1β*), *PAX2* y para Uroplaquinas. Mutaciones heterocigotas compuestas en varios genes del desarrollo del sistema urinario también se han reportado. *TCF2* codifica para el HNF1b, el cual está involucrado en el desarrollo renal temprano; las mutaciones en este gen se han reportado en hipoplasia/displasia renal quística y ocasionalmente en *IMODY5* (*immaturity-onset diabetes of the young type 5*) y anormalidades del tracto genital. *PAX2* es una molécula nefrogénica central involucrada en el crecimiento y ramificación de la placa ureteral y también se expresa durante el desarrollo del ojo, oreja, SNC y tracto urogenital; está involucrado en el Síndrome Coloboma-Renal caracterizado por hipoplasia renal. Las Uroplaquinas son moléculas distribuidas en la superficie apical del urotelio.

1.7.2.2 DISPLASIA RENAL MULTIQUEÍSTICA

Es una forma grave de la displasia renal en donde los riñones consisten de múltiples quistes no comunicantes de distintos tamaños separados por parénquima displásico. Las nefronas primitivas llenadas de orina son la base de los múltiples quistes, los cuales son inicialmente periféricos. El riñón aumenta de tamaño progresivamente y toda la morfología es anormal. El riñón afectado no es funcional y frecuentemente involuciona cuando los quistes se encojen por la ausencia de producción urinaria. Esto conlleva a una imagen similar a la agenesia renal. La mayoría de los casos son unilaterales. La prevalencia es de 1:4,300 RNV, con el riñón izquierdo y sexo masculino siendo ligeramente más afectados. La prevalencia de esta nefropatía bilateral es de 1:10,000 RNV, pero es más frecuentemente asociado con síndromes genéticos, defectos de campo, defectos de tubo neural y otras alteraciones. Las alteraciones renales (ipsi o contralaterales) son las más comúnmente asociadas como reflujo vesico-ureteral y obstrucción de la unión ureteropelvica. La anomalía extrarrenal más común son las cardiopatías, atresia esofágica o intestinal,

alteraciones de medula espinal y asociación VACTER. El riesgo de aneuploidia es tan alto como 14%; la mayoría de estos fetos también tienen alteraciones extrarrenales y esta nefropatía bilateral.

La presentación clásica por imagen es de una masa abdominal multilobulada consistiendo de múltiples quistes de pared delgada no comunicantes distribuidos aleatoriamente. Aparentemente sin tejido normal. La apariencia de múltiples quistes grandes en el área paravertebral se ha asociado a un racimo de uvas. El riñón usualmente es grande con un contorno irregular sin la forma clásica, sin poder localizarse la pelvis renal. El uréter esta atresico o ausente. La arteria renal es pequeña o ausente y si el doppler la capta, es marcadamente anormal con un pico sistólico reducido y flujo diastólico ausente. El líquido amniótico es normal. Si es de presentación bilateral hay anuria, sin llenado vesical y oligohidramnios grave que conlleva a hipoplasia pulmonar. Los riñones pueden ser de tamaño mayor temprano durante el embarazo, pero frecuentemente disminuyen de tamaño conforme avanza el embarazo. Los riñones pueden encogerse gravemente en la etapa terminal. En casos graves bilaterales, la condición puede parecerse a la agenesia.

Está indicado hacer una revisión fetal completa para detectar posibles alteraciones adicionales que pudieran sugerir otra enfermedad. Si es bilateral o si hay alteraciones extrarrenales se debe considerar de inmediato alguna enfermedad congénita heredable. Las aneuploidias son mucho menos comunes que un caso unilateral. La examinación cuidados del otro riñón es importante para determinar el pronóstico. Si es unilateral se debe dar manejo conservador y únicamente seguimiento por USG periódicos. Los niños con el riñón contralateral que funciona normalmente tienen un pronóstico bueno a largo plazo, sin aumento de IVU e hipertrofia compensatoria contralateral. La resección quirúrgica de rutina no es recomendada por los bajos riesgos a largo plazo de HAS, infección y malignidad no están aumentados. El 60% de los pacientes presentaran atrofia y desaparecerán en un periodo de 5 años, obviando el problema de la resección quirúrgica profiláctica.

Las manifestaciones extrarrenales aparecen en un 15-25% y es cuando cariotipo fetal está recomendado, al igual que si la presentación es bilateral. Los niños con enfermedad compleja, la forma bilateral o que contralateralmente presentan alteraciones urológicas tienen peor pronóstico con una alta incidencia falla o insuficiencia renal. El pronóstico es malo si es la forma bilateral con anhidramnios. La interrupción del embarazo es una opción en estos casos.

Segmentaria

Ocasionalmente, solo una porción del riñón está afectado y se ve en el 4% de los casos, pero rara vez en el feto. La mayoría de los casos ocurren en el polo superior de un riñón doble y frecuentemente involucionan espontáneamente sin complicaciones

significativas. El parénquima entre los quistes es frecuentemente hiperecogénico. Casos raros de tumor de Wilms, quistes multilobulados o nefrona quística mesoblastica puede presentarse de manera similar. Por la apariencia por USG, también pudiera confundirse con hidronefrosis grave; sin embargo los quistes no se comunican. El parénquima aún puede ser visto en hidronefrosis, mientras que aquí no.

1.7.2.3 DISPLASIA OBSTRUCTIVA O QUÍSTICA RENAL

Es secundaria a obstrucción del tracto urinario o reflujo vesicoureteral. Los riñones son hiperecogénicos, con o sin quistes subcapsulares. El tamaño renal puede ser normal con diferenciación corticomedular conservada o difusamente hiperecogénica con pequeños quistes subcorticales, megaquistes o dilatación ureteral. La forma leve se asocia con obstrucción inferior parcial, la grave con obstrucción completa (atresia uretral, válvula ureteral posterior) y se caracteriza por una muy marcada displasia quística con diferenciación corticomedular aumentada. La forma segmentaria ocurre en un riñón doble y es típicamente se limita a la mitad superior. También puede observarse en el síndrome de Prune-Belly, el cual consiste en un abdomen dilatado con piel redundante y alteración de la musculatura abdominal, acompañada de megaquistes, mega uréteres, riñones displásicos hidronefroticos y criptorquidia bilateral.

Por USG los riñones son hiperecogénicos, grandes o pequeños, con o sin quistes corticales. Los USG seriados pueden documentar la visibilidad retrasada de los quistes renales y/o reducción del tamaño de un riñón inicialmente grande en comparación con la hipertrofia compensadora del riñón contralateral.

1.7.3 Enfermedades Quísticas No Hereditarias Ni Displásicas

1.7.3.1 TUMORES QUISTICOS RENALES

Los tumores en la infancia generalmente son sólidos pero si hay algún componente quístico se debe pensar en primeramente en nefroma quístico mesoblastico congénito, nefroma quístico, CPDN (*cystic partially differentiated nephroblastoma*), hemorragia adrenal, sarcoma de células claras (antes llamado “tumor de Wilms anaplasico”) y carcinoma quístico de células renales. El tumor de Wilms puede tener quistes, los cuales son causados por hemorragia y necrosis. El nefroma quístico y CPDN se caracterizan por ser solitarios, bien delimitados, con masas multiseptadas de lóbulos no comunicados con septos delgados. Los tumores osificantes de la infancia pueden también presentarse como masas quísticas multilobuladas, sin embargo la mayoría de los casos tienen componentes nodulares solidos menores asociados con los componentes quísticos.

1.7.3.2 QUISTES RENALES SIMPLES

Pueden ser identificados por USG tempranamente en el embarazo, pero en contraste con patologías multiquísticas, la mayoría de estos se resuelven durante el embarazo sin

dejar secuela alguna. Igualmente en adultos es la variedad más comúnmente encontrada como manifestación incidental, son pequeños, bien delimitados, uni o bilaterales, sin comprometer en absoluto la función renal o arquitectura del resto del riñón.

Múltiples quistes simples benignos son relativamente frecuentes en la población general y aumentan en número con la edad. Debido a que son difíciles de diferenciar de un ERPAD leve, el conocimiento de la prevalencia relativa de estos en la población estudiada puede ayudar a diferenciar entre patologías. Esta prevalencia fue evaluada en un estudio en la cual un USG fue realizado en 729 individuos, con función renal normal, quienes fueron referidos para investigación de síntomas no relacionados al tracto urinario; el USG detectó al menos un quiste en el 0, 1.7, 11.5 y 22.1% de los individuos de 15-29, 30-49, 50-70 y >70 años de edad, respectivamente. Los quistes bilaterales (al menos uno en cada riñón) fueron detectados en el 1, 4 y 9% de los individuos de 30-49, 50-70 y >70 años de edad, respectivamente. La TC y RM tuvieron mayor S que el USG. La TC Espiral detecta quistes renales en aproximadamente 50% de los hombres (edad media de 66 años) y 35% de las mujeres (edad media de 63 años), con un total de quistes de 1-10 por paciente [117].

El diagnóstico de ERPAD es posible en algunos pacientes en la edad apropiada con múltiples quistes detectados vía USG, pero que sin AHF, el número y la localización de quistes puede ayudar a establecer el diagnóstico. Los quistes renales son raros en pacientes <30 años de edad y son raramente múltiples o bilaterales. Es poco común en pacientes de 30-59 años encontrar al menos 2 quistes en cada riñón. En pacientes >60 años de edad, el manifestación de 4 o más quistes en cada riñón es rara vez debido a múltiples quistes simples. En casos dudosos, estudios de imagen de mayor S (TC con contraste o RM en T2 sin contraste), más la presencia de manifestaciones extrarrenales y/o riñones aumentados de tamaño pueden ayudar a establecer el diagnóstico:

- **Enfermedad Renal Quística Localizada:** es una condición rara, benigna que puede causar confusión. En una serie de 18 pacientes, donde la edad al diagnóstico variaba de 24-83 años (promedio 54), sin AHF. Los estudios de imagen revelaron múltiples quistes de varios tamaños separados por parénquima normal o atrófico involucrando un riñón. En contraste con ERPAD, esta patología no es bilateral ni progresiva.

- **Enfermedad Renal Quística Adquirida:** la ERC (particularmente en pacientes dializados por cualquier método) está frecuentemente asociado con el desarrollo de múltiples quistes pequeños bilaterales; estos son generalmente <0.5cm de diámetro, pero pueden llegar a medir hasta 2-3 cm. El diagnóstico se establece por USG/TC, sin embargo cada técnica puede presentar una tasa de FN. Para ERPAD se requiere que ambos riñones estén involucrados, con al menos 4 quistes presentes; sin mencionar que generalmente no hay AHF y los riñones son pequeños a tamaño normal, de contornos lisos. Rara vez los riñones pueden aumentar de tamaño; en este escenario el diagnóstico diferencial podría hacerse por la presencia de manifestaciones extrarrenales.

- **Riñón Medular en Esponja:** se caracteriza por dilataciones tubulares de los túbulos colectores dentro de las pirámides medulares. La apariencia urográfica de los riñones pudieran mimetizar aquellas de ERPAD, pero la corteza no está involucrada evidenciada por CT/RM. Ciertamente esta alteración se ha reportado en algunas ocasiones con un modo de herencia AD.

- **Quistes Parapélvicos Bilaterales:** pueden distorsionar la pelvis, infundíbulo y cálices, así como crear confusión con ERPAD en la urografía excretora (eg: Enfermedad Quística del Seno Renal en Enfermedad de Fabry). La falta de quistes en la corteza/medula hace el diagnóstico diferencial.

1.7 Anexo: ERPAD en la infancia

Aunque los quistes renales se presentan en una amplia variedad de enfermedades en niños, el término de poliquistosis se reserva para las siguientes enfermedades genéticas: ERPAR (antes llamada “Enfermedad Poliquística Infantil”) y ERPAD (antes llamada “Enfermedad Poliquística del Adulto) donde la mayoría de los pacientes son adultos, sin embargo algunos se presentan en la infancia temprana e incluso in-útero. La razón de porque algunos casos se presentan en la infancia no queda muy claro porque no hay evidencia de heterogeneidad genética cuando los niños afectados se comparan con pacientes quienes presentaron clínica en la adultez. Si hay una tendencia familiar para la presentación infantil porque en hermandades hay un mayor riesgo de esta presentación. Sin embargo, esta relación entre familias no es absoluta, dado que algunos niños con enfermedad agresiva mantienen estable la función renal.

Algunos mecanismos propuestos para la presentación infantil de ERPAD incluyen: la teoría del “segundo evento” donde los pacientes tienen una mutación germinal en un alelo y un segundo evento somático ocurre en el segundo a nivel de la célula tubular donde aparecerá el quiste; esta teoría pudiera explicar porque solo una proporción de túbulos están afectados por quistes y la variabilidad fenotípica entre familias con la misma mutación germinal; la presencia de DNA inestable heredable. Algunos pacientes tienen un síndrome de “genes contiguos” en donde hay una delección grande en *PKD1* y *TSC2* (para esclerosis tuberosa); estos pacientes típicamente se presentan con la enfermedad bilateral en la infancia.

El involucro renal se caracteriza por dilataciones quísticas en toda la nefrona, incluyendo el espacio de Bowman y todos los segmentos tubulares. En etapas tempranas puede haber solo pocos macroquistes irregularmente distribuidos. Aproximadamente 17% de los niños con ERPAD demostraran hallazgos unilaterales renales al tamizaje inicial. Más tarde, ambos riñones se agrandaran debido a la formación de macroquistes en la corteza y

en medula. Los quistes hepáticos y páncreas son comunes en adultos pero infrecuentemente observados en niños. La fibrosis hepática congénita es extremadamente rara por lo que su presencia tendría que sugerir que el niño tenga ERPAR. La vasculopatía cerebral también se ha documentado muy rara vez en niños con ERPAD. Clínicamente aunque la mayoría de los niños son asintomáticos, aquellos quienes si presentan tienen hallazgos similares a los adultos. Contrastantemente las manifestaciones extrarrenales de ERPAD comúnmente vistas en adultos (quistes hepáticos y pancreáticos) son infrecuentemente observados.

Manifestaciones Renales

La presentación varía desde la neonatal grave con grandes quistes hiperecogénicos encontrados por USG de manera incidental, por síntomas abdominales no-renales o dirigida por AHF+. En la mayoría de la serie de casos, el diagnóstico es hecho por esta última. Aunque la mayoría de los niños no serán sintomáticos hasta la adultez, algunos pueden desarrollar cualquiera de los síntomas renales relacionados con ERPAD que pueden incluir: hematuria macro o microscópica, HAS, proteinuria, infecciones de los quistes, dolor abdominal, en flancos o de espalda e insuficiencia renal. En un estudio con 55 niños (edad media de 8.7 años) HAS, dislipidemia y proteinuria fueron observadas en el 22, 54 y 7% respectivamente y solo 2% tuvieron disminución en la función renal significativa. En otro estudio de 52 niños (edad media de 10 ± 4 años) HAS, albuminuria y disminución en la TFG fue observada en el 6, 58 y 12% de la muestra respectivamente [118-120]. Aunque HAS puede ser verse tan pronto nade el niño, es más comúnmente notada a edades posteriores.

La función renal usualmente es normal cuando apenas se detecta HAS. Esta se ha atribuido a la activación del sistema REANAL y retención de sodio. El déficit de concentración renal con poliuria y polidipsia se ha reportado hasta en 58% de los niños, lo cual de acuerdo con un estudio [119], correlaciona con la presencia de HAS. Aunque muchas manifestaciones de ERPAD como dolor, hematuria y HAS se han asociado con riñones grandes en niños, la insuficiencia generalmente no se desarrolla hasta la adultez. De hecho, los niños con ERPAD frecuentemente tienen TFG bastante altas. Sin embargo, los pacientes quienes fueron sintomáticos <30 años de edad son más propensos a desarrollar ERCT que aquellos quienes permanecieron asintomáticos después de los 30 años.

En la mayoría de los niños con ERPAD, el pronóstico renal parece similar sin importar la presentación clínica. En un estudio retrospectivo de niños con ERPAD de 1987-2007 en un centro de referencia, el resultado de pacientes quienes fueron detectados por tamizaje familiar con USG fueron comparados con aquellos diagnosticados después del inicio de clínica y hallazgos encontrados; de 47 niños de 33 familias quienes satisfacían los criterios diagnósticos, 31 fueron con USG postnatal y 16 después de presentar síntomas los cuales incluían IVU (n = 6), dolor abdominal o espalda (n = 5), USG prenatal con alteraciones renales (n = 3), hematuria (n = 1) y enuresis (n = 1) [121]. Después de un seguimiento medio de 5.7 años el grupo de tamizaje familiar y el de USG por síntomas,

tuvieron incidencias similares de HAS (16 vs. 13%), múltiples quistes detectados por USG (84 vs. 75%) y riñones grandes por USG (definido como mayor a 2 DS de controles para la edad, 51 vs. 56%). Aunque no fue estadísticamente significativo, el grupo sintomático presentó más albuminuria (50 vs. 29%) pero fue menos propenso a tener una TFG menor a 90 mL/min por 1.73 m² (33 vs. 43%). Un paciente detectado por tamizaje USG progresó ERCT. En otro estudio [123] los resultados de 46 pacientes diagnosticados antes de los 18 meses (grupo infantil) fueron comparados contra 153 niños diagnosticados entre 18 meses y 18 años de edad. Con un seguimiento medio de 13.4 años (1-29 años), solo 2 del grupo infantil desarrollaron ERCT (a los 3.5 y 4 años) comparados contra ninguno del grupo no infantil. La TFG media para el primer grupo al final del seguimiento fue 113 mL/min por 1.73m² y tuvieron más tendencia a desarrollar HAS.

En una serie de casos se demostró que niños presentándose en los primeros dos años de vida tienen un riesgo incrementado de complicaciones por ERPAD, incluyendo ERCT. En un análisis mostró que niños con inicio muy temprano diagnosticado por síntomas <18 meses de edad tuvieron riñones más grandes y peor función renal que niños sintomáticos de edades similares diagnosticados incidentalmente. En un estudio de 11 niños de 8 familias diagnosticados in-útero o durante el primer año de vida [124] 2 desarrollaron ERCT y 8 tuvieron normal o casi normal depuración de creatinina a un seguimiento medio de 6.8 años (3-15 años); la capacidad renal de concentración estuvo reducida en 4 niños en quienes se midió. 9 niños tuvieron HAS; en 3 familias, el diagnóstico de uno de los padres fue establecido solo después del nacimiento de su hijo afectado. En un estudio de 26 neonatos con al menos un padre afectado, riñones hiperecoicos que fueron detectados por USG in-utero o al nacimiento, con un seguimiento medio de 76 meses (0.5 - 262 meses) 5 tuvieron HAS, 2 disminución en niveles de TFG de 53 y 25 mL/min por 1.73 m² y 2 proteinuria. Los otros 19 niños fueron asintomáticos con función renal normal [125].

La tasa de síntomas aumenta con la severidad del involucro renal y progresión de la enfermedad (definida como aumento en el número de quistes y aumento del volumen renal por USG). Esto fue demostrado por los siguientes estudios de un solo centro que tamizo por imagen a la descendencia de padres con ERPAD [126]. En un reporte de 140 niños de 67 familias, al menos 1 quiste fue encontrado en 44% de la descendencia a una edad media de 8.7 años, algunos niños ya tenían más de 10 quistes y fueron clasificados como enfermedad grave, la frecuencia de dolor en flancos o espalda y HAS fue relacionada directamente a la severidad del involucro estructural; Sin embargo, la TFG no estuvo reducida en algún niño con quistes, durante el seguimiento casi todos los pacientes mostraron signos de progresión de la enfermedad. Adicionalmente, los niños afectados con HAS tuvieron riñones más grandes y demostraron un crecimiento mayor que niños normotensos. Esta correlación con HAS se ha confirmado en estudios subsecuentes. En un tercer reporte de este centro con 199 niños afectados, 153 diagnosticados después de los 18 meses de edad, la presencia de

signos y síntomas, incluyendo hematuria o proteinuria, se asoció con volúmenes renales aumentados.

Manifestaciones Extrarrenales

Los hallazgos cardiacos en niños con masa ventricular izquierda aumentada y tiempo de relajación isovolumetrica prolongado se han reportado en etapas tempranas en pacientes normotensos. Las presiones sistólica y diastólica parecen correlacionar con el volumen renal y masa ventricular izquierda en niños con ERPAD. Un aumento en esta última puede ser detectable más tempranamente que un aumento en el volumen renal en niños con TA sobre la percentila 75 para edad-sexo-altura. En un estudio el prolapso mitral se encontró en un 12% comparado contra 3% de niños no afectados. Los quistes hepáticos, pancreáticos, ováricos, intestinales y esplénicos son rara vez observados [127].

Respecto a los aneurismas cerebrales el tamizaje con angioRM solo se recomienda en pacientes sintomáticos y para adultos con AHF+ de roturas aneurismáticas. El diagnóstico usualmente se establece con AHF+ y USG renal que revela la presencia de quistes en niños afectados. 60% de los niños <5 años de edad con mutaciones en *PKDI* pueden tener quistes renales detectables por USG y son usualmente, pero no siempre, bilaterales. En un estudio de 420 niños con AHF+ de ERPAD, un USG renal inicial realizado a una edad media de 8.3 años detecto quistes en 46% de pacientes, incluyendo 43 con quistes unilaterales y 150 de forma bilateral; de los 120 sin quistes en el estudio inicial, al realizar el estudio de seguimiento pudieron detectarse quistes cuando los niños eran mayores >15 años en un 30% (13 de 43 pacientes) y 18% de aquellos menores <15 años (18 de 77 pacientes). Estos resultados sugieren que la sensibilidad del tamizaje con USG renal mejora con la edad; sin embargo hay una tasa significativa de falsos-negativos en niños más jóvenes [128].

Diagnóstico

Se ha sugerido que en el escenario donde hay AHF+, el diagnóstico puede ser realizado en cualquier niño con quistes bilaterales. Las TC o RM son los mejores para detectar quistes pero típicamente no se requiere realizarlas. La prueba molecular se sugiere en casos cuando el diagnóstico es requerido y hay duda respecto a los hallazgos encontrados por USG ya que puede no distinguirlos de ERPAR, especialmente muy temprano en la vida. En este escenario, una cuidadosa genealogía y análisis de los padres es útil. Los padres afectados con ERPAD <30 años puede ser que no tengan quistes detectables por USG y establecer el diagnóstico requiera de la valoración de los abuelos. Adicionalmente las manifestaciones extrarrenales también favorecerían el diagnostico, mientras que signos de hipertensión/fibrosis portal, colangitis y disgenesia biliar nos haría pensar en ERPAR.

El USG puede usarse como tamizaje para el diagnóstico prenatal. La mayoría de los estudios se han realizado entre las 31 y 36 SDG, usualmente por petición de los padres. Los riñones grandes, hiperecogénicos son la manifestación principal, pero algunos quistes pueden ser ya visibles. Esta manifestación no es diagnóstico de ERPAD; alteraciones en *TCF-2* son la principal causa de riñones fetales hiperecogénicos bilaterales y la nefromegalia transitoria en la cual los hallazgos por USG desaparecen después del nacimiento. La prueba de pre-implantación también está disponible. ERPAD neonatal se ha reportado en 2 familias sin historia de quistes renales por la coherencia de alelos *PKDI* de penetrancia incompleta [122-124].

Estudio y Diagnóstico Diferencial

Los quistes renales se desarrollan progresivamente por lo que un USG prenatal normal no excluye el diagnóstico. De hecho, estudios sugieren que un diagnóstico de ERPAD no puede ser excluido hasta que menos de 2 quistes se observan por USG en individuos de en riesgo a partir de los 40 años [123, 125-127]. El tamizaje rutinario para niños menores de 18 años es controversial. Aunque algunos grupos abogan que no debería realizarse por los efectos adversos de un diagnóstico positivo previo a sintomatología (elección de carrera, cuestiones educacionales, emocionales y seguro médico) pesa más que los beneficios dado que no hay alguna terapia que funcione. Otros sugieren que el diagnóstico temprano ofrece la oportunidad para cuidados anticipatorios máximos (control de TA) y la futura oportunidad de beneficiarse de nuevas terapias. En un estudio de 85 niños y adultos jóvenes con ERPAD, quienes tuvieron HAS fueron más propensos a presentar deterioro en la función renal comparados contra pacientes sin HAS. El tratamiento usando IECA parece estabilizar la función renal [129].

El diagnóstico diferencial debe sugerirse cuando no hay AHF pero los hallazgos por USG son sugestivos. El tamizaje debe realizarse en los padres. En pacientes sin AHF, otras nefropatías quísticas deben ser consideradas. Particularmente ERPAR, que pudiera ser diferenciada de fibrosis hepática congénita vista en estos pacientes.

Tratamiento

Ninguno específico ha mostrado prevenir o retrasar la progresión la patología estructural en ERPAD. El manejo actual se dirige a la sintomatología para controlar la TA, evitar sobrecarga proteica y terapia hipolipemiente incluyendo estatinas, las cuales se usan en todos los niños con ERC. Los niños con nefromegalia significativa pueden requerir evitar deportes de contacto debido al riesgo incrementado de rotura quística con traumas menores. También se les sugiere evitar AINE dado el potencial riesgo incrementado de hemorragia quística. Adicionalmente, los pacientes deben tomar grandes cantidades de agua y evitar la ingesta de cafeína para suprimir la secreción de ADH y prevenir litogénesis. Terapias prometedoras, de las cuales se están llevando estudios, incluyen antagonistas de

receptores de vasopresina, inhibidores de señalización de mTOR y un riguroso control de TA con máxima inhibición del sistema REANAL.

Aunque múltiples terapias se han necesitado para controlar la TA, generalmente se inicia la terapia con IECA en niños con ERPAD (Grado de recomendación 2B). La elección se basa en la premisa que estos agentes pueden enlentecer la progresión, especialmente en pacientes con proteinuria. Un estudio sugiere que también pueden disminuir el declive de la tasa de filtración glomerular y prever un aumento de índice de masa del ventrículo izquierdo en niños con ERPAD e HAS o preHAS (definida como TA percentila >75 para edad, sexo y talla) [130].

Pronóstico

La infección de los quistes puede ocurrir y es usualmente causada por bacterias Gram negativas. Los antibióticos como penicilina y aminoglucósidos son frecuentemente inefectivos y se prefiere usar ciprofloxacino y sulfas ya que estas si se ha demostrado penetran los quistes. Los niños que son diagnosticados tienden a conservar la función renal hasta la cuarta década de la vida [122, 128]. Sin embargo, los que son sintomáticos, son más propensos a tener una enfermedad progresiva que resultara en ERCT y que requerirá TSR, contra aquellos que se mantienen asintomáticos después de los 30 años de edad. Otros factores de riesgo incluyen el inicio temprano clínico de ERPAD (<18 años de edad), HAS y sexo masculino.

2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad Renal Poliquística Autosómico Dominante (ERPAD) es nefropatía hereditaria más frecuente en el mundo y un número importante de estos pacientes terminaran en Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT) en cierto punto, factor que básicamente determina el pronóstico de esta enfermedad. Representa 6-10% de los pacientes en Terapia de Sustitución Renal (TSR) en Estados Unidos y en Europa. Asimismo, es la cuarta causa más común de TSR a nivel mundial.

A pesar de su significancia clínica, ERPAD permanece pobremente entendida, carece de un tratamiento efectivo y se cree es grandemente infradiagnosticada por la ausencia de síntomas en algunos casos. En México y Latinoamérica se desconoce la prevalencia, características clínicas e historia natural de la enfermedad.

2.1 JUSTIFICACIÓN

La ERCT es un problema de salud pública a nivel mundial, afectando 10-15% de la población, con un incremento exponencial especialmente en países en vías de desarrollo como el nuestro.

Los pacientes con ERCT consumen recursos desproporcionados del sistema de salud. El elevado costo de la ERCT representa un importante reto para los sistemas de salud que se acentuará en los siguientes años. El costo total de la ERCT en Estados Unidos fue de \$49.3 billones de dólares en 2011. A pesar de la magnitud de recursos consumidos en el tratamiento de la ERCT y los sustanciales avances en la calidad de los tratamientos dialíticos, estos pacientes experimentan una morbilidad significativa, así como una disminución de la calidad de vida. Existen diferencias raciales importantes en la prevalencia de la ERCT; los hispanos tienen mayor incidencia que los no hispanos.

En México, la ERCT está considerada una enfermedad catastrófica debido al número creciente de casos, por los altos costos de inversión, recursos de infraestructura y humanos limitados, la detección tardía y altas tasas de morbilidad en los programas de TSR. Hasta el momento se carece de un registro de pacientes que permite conocer las características epidemiológicas estos pacientes. Para el 2025, se espera un importante incremento en la prevalencia de la ERCT que afectará en mayor medida a los estados de la República con más marginación, lo que aumentará la inequidad presente y representará la importante reto para el financiamiento de los servicios de salud si no se incide sobre las causas y factores de progresión de la enfermedad.

Es de vital importancia conocer la prevalencia, características clínicas e historia natural de ERPAD en población mexicana, para con ello implementar estrategias de identificación temprana, tamizaje en familiares de pacientes afectados y atención a sus complicaciones. El hacer una adecuada genealogía de estos pacientes permitirá la detección de familiares en riesgo, aunque al momento no presentaran sintomatología. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) es un centro de referencia a nivel nacional para estos pacientes, con y sin ERCT.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 General

-Analizar los aspectos clínico-genéticos más frecuentes en una muestra de pacientes de población mestiza mexicana con ERPAD de un centro nacional de referencia.

2.2.2 Específicos

-Describir la edad de diagnóstico, inicio de cualquier tipo de TSR y detección de AIC/EVC de los pacientes y de sus familiares afectados.

-Determinar las manifestaciones clínicas y paraclínicas renales diagnosticadas más frecuentes.

-Describir las manifestaciones extrarrenales más frecuentes de los pacientes y familiares.

-Describir el número y grado de parentesco de los familiares afectados.

-Describir el origen geográfico en la muestra estudiada.

-Determinar las causas del diagnóstico en pacientes y familiares de mayor riesgo de padecer la enfermedad.

2.3 DISEÑO DEL ESTUDIO

Fue un estudio descriptivo, observacional, de muestra y ambilectivo.

2.4 MATERIAL Y MÉTODO

2.4.1 Población de estudio

La muestra se obtuvo de un total 148,939 pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo 1987 - Julio 2016, detectando 208 pacientes con el diagnóstico de ERPAD.

2.4.2 CRITERIOS

2.4.2.1 De Inclusión

- Pacientes con diagnóstico confirmado.

2.4.2.2 De Exclusión

- Pacientes con diagnóstico no confirmado.

2.4.3 Variables clínico-genéticas de la población

Variable	Definición	Descripción	Tipo de variable
DEMOGRAFICAS			
Edad Actual O Muerte	Fecha de nacimiento o de defunción.	Años de vida.	Variable cuantitativa
Género	Fenotipo físico.	Sexo Gonadal.	Variable cualitativa (Hombre/Mujer)
Entidad Federativa	Unidad delimitada territorialmente que conforman una nación.	Lugar de nacimiento del primer caso conocido en la familia.	Variable cualitativa
RENALES			
Edad al Diagnóstico	Cuando fue realizado el diagnóstico.	Años de vida.	Variable cuantitativa.
Edad al inicio de las manifestaciones	Cuando empezaron las manifestaciones.	Años de vida.	Variable cuantitativa.
Edad de inicio de cualquier tipo de TSR	Terapia de reemplazo renal que utiliza un acceso peritoneal o vascular.	Años de vida.	Variable cuantitativa.
EXTRA-RENALES			
Quistes Hepáticos	Presencia de múltiples quistes hepáticos, que pueden producir síntomas o no.		Variable cualitativa (Si/No)
Quistes Pancreáticos	Presencia de múltiples quistes pancreáticos, que pueden producir síntomas o no.		Variable cualitativa (Si/No)
Aneurismas	Dilatación localizada en un vaso causada por		Variable cualitativa

Intracraneales	degeneración de la pared vascular. Rotura aneurismática que provoca infartos cerebrales.	(Si/No)
Evento Vascular Cerebral	En caso de ser positivo, documentar edad de diagnóstico.	Variable cuantitativa
Hernias	Protrusión de tejidos hacia un compartimento exterior por debilidad en la pared muscular (Abdominal, inguinal, umbilical...)	Variable cualitativa (Si/No)
Prolapso de la válvula mitral	Degeneración mixomatosa de la válvula mitral con desplazamiento de una o ambas valvas hacia la cavidad auricular izquierda	Variable cualitativa (Si/No)
Diverticulosis	Protrusión sacular de la mucosa a través de la pared muscular del colon	Variable cualitativa (Si/No)
Otros	Presencia de quistes en otros lados: bazo, vía biliar, ovarios... Presencia de otras morbilidades: miomatosis, cáncer...	Variable cualitativa (Si/No)

2.5 RECOLECCIÓN DE DATOS

Se localizaron todos los pacientes con diagnóstico de ERPAD de los expedientes físicos en el Departamento de Archivo del instituto (CIE 10: Q612 y 613); así como en los electrónicos de todos los pacientes con diagnóstico de ERPAD que cumplan los criterios de inclusión. Al mismo tiempo los pacientes que acudían a la consulta externa de Genética y Nefrología fueron valorados y se les realizó una genealogía. Finalmente se procedió al vaciamiento de datos a una base de datos electrónica.

2.6 LIMITACIONES

La información respecto a los familiares de los pacientes fue recabada por una entrevista clínico-genética (en persona o por teléfono) que dependió enteramente del conocimiento del paciente en ese momento sobre sus antecedentes familiares. Por esta misma razón fue complicado determinar el número real de familias analizadas (no la cantidad de pacientes).

Adicionalmente en el rubro referido como “caso único” se abarco tanto a pacientes que realmente desconocían otros AHF o referían que ningún familiar presentaba antecedentes de sintomatología compatible.

2.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se realizó estadística descriptiva; frecuencia, media, mediana, desviación estándar.

Para comparar variables se realizó χ^2 , considerando como significancia estadística una $p < 0.05$

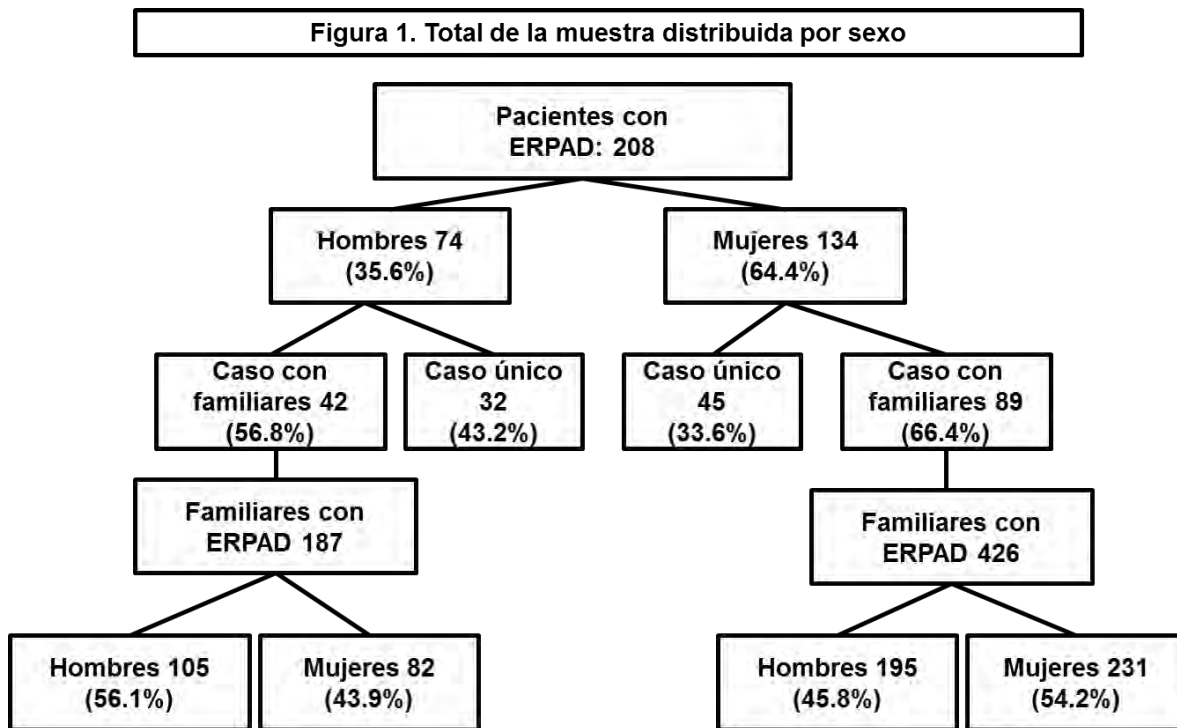
2.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este fue un estudio de muestra descriptivo que no puso en riesgo alguno a los pacientes y familiares participantes.

3) RESULTADOS

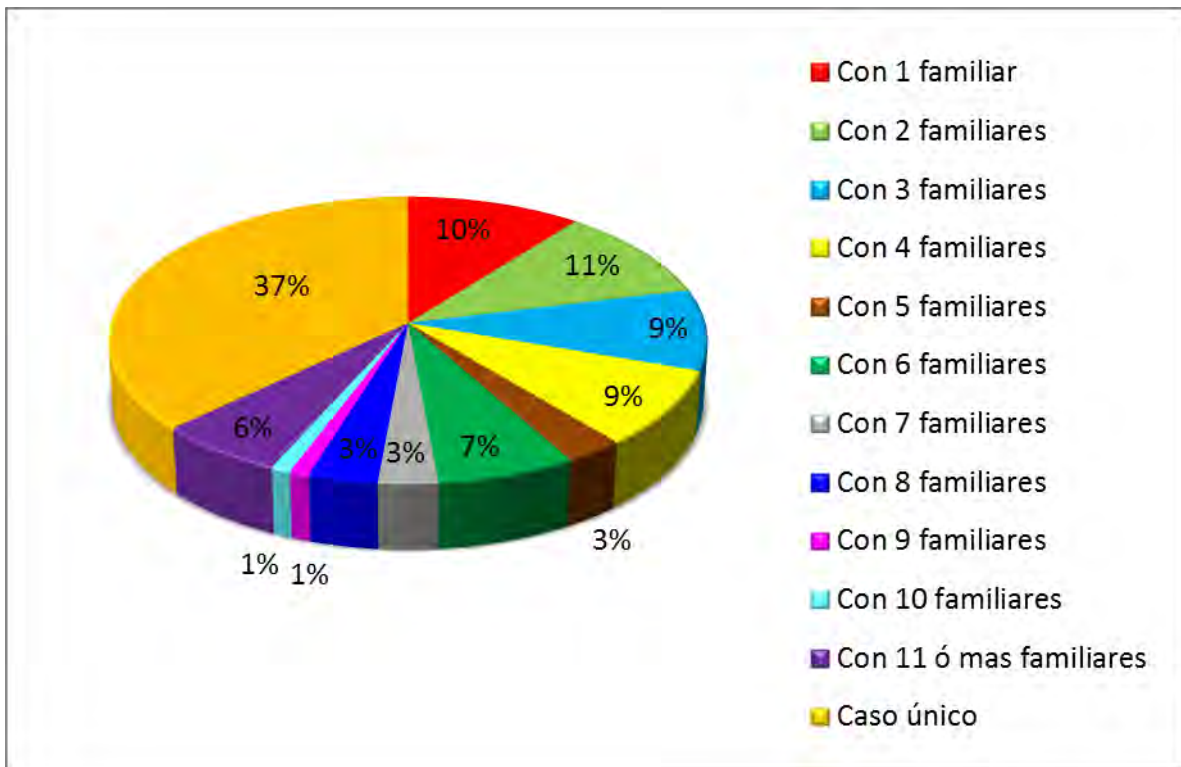
La muestra se obtuvo de un total 148,939 pacientes; 57,383 hombres (38.5%) y 91,556 (61.5%) mujeres atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo 1987 - Julio 2016, detectando 208 pacientes con el diagnóstico de ERPAD. La frecuencia de pacientes con ERPAD en la población del Instituto es de 0.14%, siendo similar en hombres y mujeres (0.13% y 0.15%) respectivamente.

La muestra se agrupó por sexo en pacientes y sus familiares afectados



Se observó una mayor frecuencia en las familiares mujeres de las pacientes mujeres comparadas con los hombres, observando una diferencia estadísticamente significativa RM: 1.52, IC95%: 1.06-2.18, p=0.022.

Figura 2. Proporción de pacientes con ERPAD ordenada por número de familiares afectados



La frecuencia más alta se localizó en pacientes referidos como casos únicos, hallazgo que llama la atención ya que es una enfermedad con penetrancia cercana al 100% y la tasa de mutación de novo es de 5%.

Se realizó el análisis de genealogías para determinar el grado de parentesco de los familiares afectados. Observando una mayor proporción en familiares de 1er grado que va de acuerdo a lo esperado siendo una enfermedad autosómica dominante

Tabla 1. Proporción de familiares con ERPAD por grado de parentesco

Familiar	n	%
De primer grado	311	50.73
De segundo grado	206	33.61
De tercer grado	74	12.07
Otro grado de parentesco	22	3.59
Total	613	100.00

Otro parentesco” se refiere a cualquier coeficiente de parentesco mayor al de tercer grado (1/8).

Se analizó por familias para determinar el número de familiares afectados por coeficiente de parentesco

Tabla 2. Proporción de familias afectadas con ERPAD por grado de parentesco.

Familias	N	%
Caso único	77	37.02
Con familiar de primer grado	41	19.71
Con familiar de segundo grado	8	3.85
Con familiar de tercer grado	2	0.96
Con familiar de primer y segundo grado	52	25.00
Con familiar de primer, segundo y tercer grado	24	11.54
Con familiar de primer y tercer grado	4	1.92
Total	208	100.00

Se observó que el 62.98% de los pacientes con ERPAD referían al menos un familiar afectado y de estos el 92.4% tenían al menos uno de primer grado.

De los 131 pacientes que presentaban antecedentes heredofamiliares, 56.6% provenía por rama materna, 39.5% por rama paterna, 3.9% desconocían quien era su

progenitor afectado y 3.8% referían que él o ella eran el primer caso y tenían hijos afectados.

Se estratificó la muestra por manifestaciones clínicas presentes con ERPAD en pacientes y familiares por sexo.

Tabla 3. Proporción de pacientes y familiares con manifestaciones quísticas de ERPAD.

ERPAD	Pacientes				Familiares			
	Hombres		Mujeres		Hombres		Mujeres	
	N	%	n	%	N	%	n	%
Aislada	23	31.08	25	18.66	214	71.33	174	55.59
Con quistes hepáticos	12	16.22	52	38.81	16	5.33	29	9.27
Con quiste hepáticos y quistes de páncreas	2	2.70	10	7.46	2	0.67	13	4.15
Total general	74	100.00	134	100.00	300	100.00	313	100.00

Se comparó el desarrollo de manifestación quísticas con ERPAD entre hombres y mujeres para pacientes y familiares, encontrando diferencia significativa RM: 0.21, IC95%: 0.13-0.55, p=0.0001 y RM:0.41, IC95%:0.22-0.75, p=0.003 respectivamente.

Tabla 4. Proporción de pacientes y familiares con ERPAD con otras manifestaciones clínicas de la enfermedad

ERPAD	PACIENTES				FAMILIARES			
	Hombres		Mujeres		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Con AC	0	0.00	1	0.75	2	0.67	3	0.10
Con D	1	1.35	1	0.75	0	0.00	1	0.03
Con EVC	0	0.00	1	0.75	19	6.33	18	0.60
Con TSR	12	16.22	13	9.70	33	11.00	48	1.59
Con QH+AC	0	0.00	6	4.48	0	0.00	1	0.03
Con QH+D	5	6.76	0	0.00	1	0.33	0	0.00
Con QH+EVC	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	0.10
Con QH+ TSR	11	14.86	12	8.96	5	1.67	14	0.46
Con 3 o más manifestaciones clínicas	8	10.81	13	9.70	8	2.67	9	0.30
Total general	74	100.00	134	100.00	300	100.00	313	100.00

AC: Aneurisma Cerebral, D: Divertículos, EVC: Enfermedad Vascul ar Cerebral, TSR: Terapia Sustitutiva Renal, QH: Quistes Hepáticos.

Se observó una mayor frecuencia de hombres con ERPAD en terapia sustitutiva renal comparado con las mujeres

Al analizar otras manifestaciones extrarrenales comunes de pacientes con ERPAD en nuestra muestra, no se reportó prolaps o de la válvula mitral, las hernias fueron reportadas más frecuentemente en mujeres (25.4% vs 19.1%), por el contrario la diverticulosis tuvo una mayor proporción en hombres (18% vs 5.6%). La proporción en los familiares de los pacientes igualmente demostró ser mayor en las mujeres para hernias (25% vs 8.3%), mayor en hombres para diverticulosis (3.17% vs 2%). Respecto a manifestaciones que teóricamente alguna vez han sido relacionadas a esta enfermedad únicamente en mujeres encontramos que 15 (16.67%) tenían quistes ováricos y 5 pacientes (5.56%) presentaron miomatosis uterina.

Tabla 5. Frecuencia de manifestaciones clínicas presentes en la muestra de estudio y a nivel mundial.

Manifestación Clínica	INCMNSZ (n=208)	Mundial
Pacientes en TSR	<i>7% ≥ 60 años</i>	<i>8% ≥ 60 años</i>
Quistes Hepáticos	<i>63.4%</i>	<i>> 60%</i>
Quistes Pancreáticos	<i>14.1%</i>	<i>7-10%</i>
Aneurismas/EVC	<i>12.2%</i>	<i>8-22%</i>
Prolapso Mitral	<i>0%</i>	<i>25%</i>

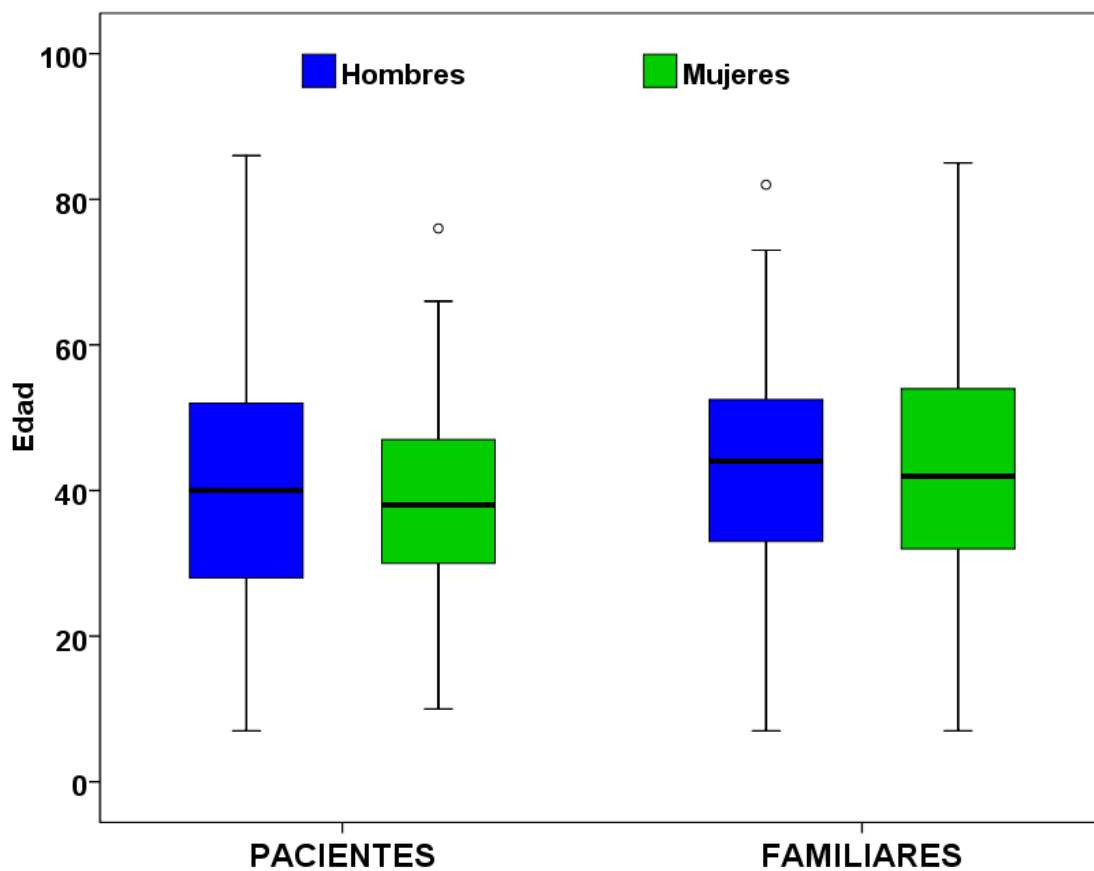
La presencia de manifestaciones clínicas características de ERPAD se comportó de manera similar en la muestra de estudio que en la reportada en la literatura mundial.

Tabla 6. Frecuencia total de cada manifestación clínica en la muestra de estudio.

Manifestación Clínica	n	%
Pacientes en TSR	62	<i>33.155</i>
Quistes Hepáticos	127	<i>62.871</i>
Quistes Pancreáticos	26	<i>13.542</i>
Divertículos	18	<i>10.345</i>
AC/EVC	15	<i>12.397</i>
Hernias	25	<i>22.727</i>
Prolapso Mitral	0	<i>0.000</i>

En nuestra muestra los pacientes presentaron una edad promedio actual fue de 52.7 años, una edad promedio de diagnóstico fue 39.3 años y una edad promedio para la detección de AC/EVC fue de 47.4 años. Para los familiares afectados una edad actual promedio actual fue de 50.7 años, una edad promedio de diagnóstico fue 42.7 años y una edad promedio para la detección de AC/EVC fue de 54.2 años. Había una tendencia para las edades fueran ligeramente más tempranas en hombres pero sin diferencia estadística significativa al comparar los grupos.

Figura 3. Mediana a la edad del diagnóstico de ERPAD en pacientes y familiares.



No se encontró diferencia de edad del diagnóstico entre hombres y mujeres de pacientes y familiares

Tabla 7. Presentación de la TSR en años transcurridos después del diagnóstico de ERPAD.

	Hombres				Mujeres				p
	n	Mediana	Percentil		n	Mediana	Percentil		
			25	75			25	75	
PACIENTES	29	6.0	2.0	11.5	32	9.0	5.0	17.2	0.351

Se observó que las mujeres tardaban más años en requerir algún tipo de TSR después del diagnóstico de ERPAD comparadas con los hombres, no siendo la diferencia estadística significativa.

El análisis respecto al origen primero del primer familiar con ERPAD del total de pacientes en esta muestra fue dividido por entidad federativa y se muestra a continuación. La mayor prevalencia en nuestra muestra fue reportada en los estados del centro del país.

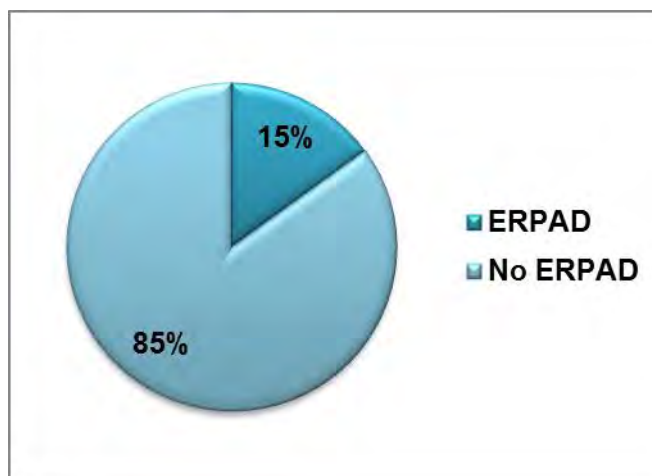
Tabla 7. Región de origen de los pacientes con ERPAD

REGIÓN	n	%
Centro-Occidente	20	9.66
Centro	132	63.77
Sur-Sureste	43	20.77
Noreste	5	2.42
Noroeste	7	3.38
Total	207	100.00

Se observó alta proporción de pacientes originarios de la región centro del país, esto posiblemente debido a la cercanía geográfica del Instituto.

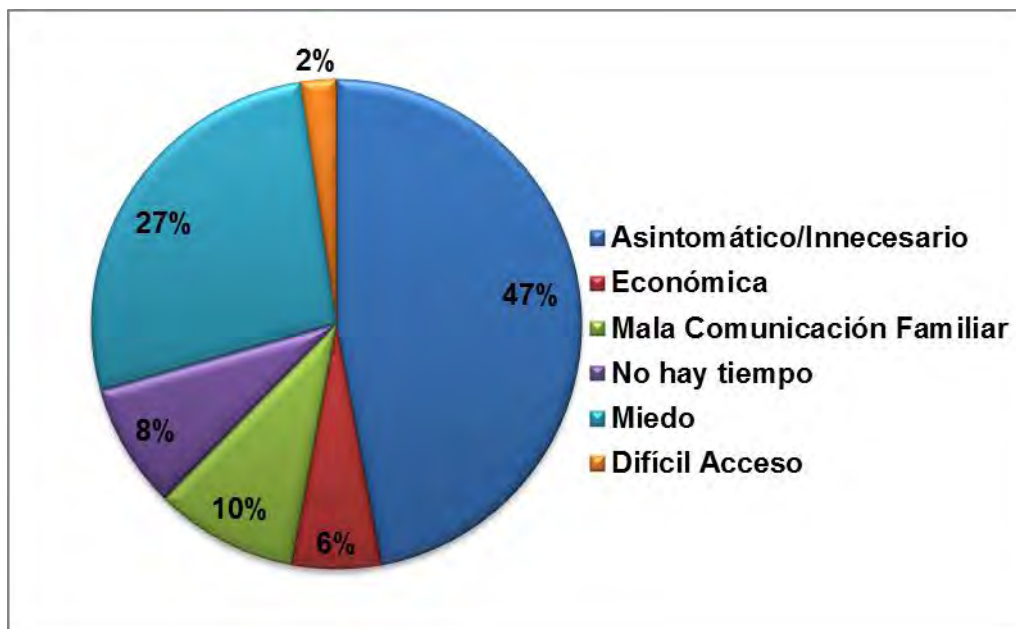
La explicación del porqué a los pacientes se les había realizado el diagnóstico por imagen (USG) divididos dicotómicamente en si había sido de manera incidental (chequeo general, otra molestia abdominal, hallazgos en orina...) o si había habido una indicación dirigida para descartar la presencia o no de quistes por ERPAD (tamizaje).

Figura 4. Razón por la cual se les fue realizado el USG diagnóstico.



Así mismo se interrogó las causas de infradiagnóstico en familiares en riesgo mayores de edad, aunque en ese momento estuvieran asintomáticos y teniendo el conocimiento del riesgo de 50% de haber heredado el alelo mutado.

Figura 5. Razón por la cual familiares en riesgo mayores de edad, asintomáticos no se realizarían tamizaje para descartar ERPAD.



Los resultados en nuestra muestra apoyan lo calculado en la literatura mundial respecto que al menos un 50% de pacientes no serán diagnosticados.

4) DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio muestran que la frecuencia de ERPAD en nuestro Instituto fue de 0.14%, con una frecuencia similar en hombres (0.13%) y mujeres (0.15%). Un hallazgo interesante fue que la frecuencia por sexos fue significativamente diferente entre los familiares de mujeres y hombres (Figura 1); dato que no había sido reportado previamente.

ERPAD representa el 9.8% y 5% de ERCT en Europa y Estados Unidos (EU) respectivamente. La menor prevalencia en EU se explica por el “efecto dilutorio” de una mayor prevalencia de Diabetes Mellitus (DM) comparado contra Europa. En México, no existe información al respecto sobre la prevalencia de ERPAD. La etiología de la falla renal cuando se realizan trasplantes renales se desconoce hasta en 49.8% y la segunda causa más frecuente corresponde a las de origen congénito en 16.1%. De las causas de falla renal hereditarias ERPAD representa un 30.4%. Hasta el año 2015 ERPAD representa el 4.9% de todos los casos de trasplante renal en nuestro instituto, lo que concuerda con lo reportado en las grandes muestras del mundo (5%) [4, 9] y es la primera causa de trasplante renal de etiología congénita.

La proporción de manifestaciones clínicas renales, tales como quistes renales y falla renal; y extrarrenales como quistes hepáticos, pancreáticos, aneurismas cerebrales, en nuestra muestra fue similar a la reportada en la literatura [50, 54, 55]. Los quistes hepáticos fueron la manifestación extrarrenal más frecuente en 62.9% de los pacientes y la segunda más frecuente fue la necesidad de terapia sustitutiva renal con 33.2%. Los quistes pancreáticos fueron observados en 13.5% y los aneurismas cerebrales en 12.4%. En esta muestra no se observó la presencia de prolapso de válvula mitral, aunque en la literatura se reporta hasta en un 25% de los pacientes. Respecto a otras manifestaciones extrarrenales relacionadas (diverticulosis, quistes aracnoideos o quistes en vesícula seminal), la mayoría de estos no presentan manifestación alguna y su tamizaje no está recomendado.

Los aneurismas cerebrales (AC), representan la complicación extrarrenal más importante, ocurren de manera más frecuente en pacientes con ERPAD (9-12%) que en la población general (2-3%) [55, 56, 58]. La edad promedio de rotura de aneurisma es de 40 años menor que la población general. En nuestra muestra 15 pacientes (12.4%) presentaron antecedente de aneurismas/EVC a una edad media de 47.43 años y 54.25 años para los familiares. Un dato importante fue que al analizar la genealogía se observó que 10 familias tuvieron más de un familiar con antecedente de aneurisma cerebral o de enfermedad vascular cerebral.

En relación a las edades de diagnóstico, de detección de AC/EVC e inicio de terapia de sustitución renal la información recolectada fue similar entre ambos sexos y esperado para una enfermedad con herencia autosómica dominante. La mayoría de los pacientes con ERPAD requerirán en algún momento de algún tipo de TSR (diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal), aunque la edad de inicio varía entre poblaciones y mutaciones encontradas. Casi el 50% de los pacientes con ERPAD requerirán de TSR a los 60 años, con una edad media de 58.1 años. En nuestra muestra esta se presentó con una edad media de inicio a los 49.7 años.

Es interesante que el diagnóstico de ERPAD en los pacientes fuera realizado hasta en 85% por estudios de otras causas como dolor abdominal, IVU de repetición, etc. Lo anterior sugiere que existe una alta tasa de infradiagnóstico de esta enfermedad (aproximadamente 50% según la literatura [40] y nuestra muestra se demostró que más de la mitad de los pacientes con ERPAD tienen, al menos, otro familiar comprobado con la misma enfermedad y de estos >90% tendrán un familiar de primer grado afectado (progenitores, hermandad, descendencia). Además, se observó que 47% de los familiares de los pacientes en riesgo no consideran necesario realizarse tamizaje por que se refieren asintomáticos. En lo reportado en la literatura de 10-15% de los pacientes con ERPAD no tendrán antecedentes heredofamiliares y las razones incluyen mutaciones *de novo* (5%), clínica leve por mutaciones en *PKD2* (sobre todo si son del tipo del sitio de empalme), mutaciones en *PKD1* que no truncan la proteína, mosaïcismo o incapacidad de obtener información familiar.

Es posible que nos encontremos frente a la enfermedad genética más prevalente del mundo, con penetrancia casi completa, expresividad variable muy importante, y que en un porcentaje nada despreciable llegue en algún momento a causar ERCT. En México, es una prioridad ofrecer este tipo de información a los pacientes, para descartar la presencia de quistes en familiares mayores de edad, que estén en riesgo de haberla heredado aunque al momento se encuentren asintomáticos, para así poder ofrecer un adecuado asesoramiento genético y la búsqueda de un potencial donador renal en caso de ser necesario. Esta es la razón, por lo cual es importante llevar un adecuado registro y seguimiento por un grupo interdisciplinario de especialistas (Genética, Nefrología, Imagen, Nutrición, Psicología). Aunque, nos enfrentamos a una enfermedad genética sin tratamiento efectivo al momento, el llevar un buen control retrasa la aparición de las manifestaciones y complicaciones. Esta sería una medida que seguramente impactará económicamente en el sistema de salud nacional, laboralmente en todo el país y lo más importante, en la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

A nuestro entender este es el primer estudio, por lo menos en México y Latinoamérica, con una muestra que se enfocó en realizar un análisis clínico-genético de esta enfermedad y con la información recabada es posible individualizar el asesoramiento de cada familia, al analizar la genealogía completa, la edad promedio de detección de quistes en la familia, edad más temprana recomendada para buscarlos, edad promedio de TSR, edad más temprana en la que hubo TSR, edad promedio de presentación AC/EVC y edad más temprana para empezar el tamizaje. Para iniciar un adecuado asesoramiento genético familiar-específico donde a todos los familiares en riesgo se les sugiera realizar un estudio de tamizaje y seguimiento, respecto a la nefropatía monogénica dominante más común del mundo. En un futuro incluso tener la posibilidad de realizar estudios moleculares pertinentes (secuenciación, MLPA) y los beneficios propios de tener este estudio con el fin de establecer una correlación genotipo-fenotipo.

“In science, as in other professions and in personal involvements, individuals too often wait for abject misery before effecting change that makes perfect sense. In fact, there is no good reason ever to be on the downward slope of experience. Avoid it and you’ll still be enjoying life when you die.”

James D. Watson

5) BIBLIOGRAFÍA

- 1: Polycystic kidney disease re-evaluated: a population-based study. Davies et al. *Q J Med.* 1991;79(290):477.
- 2: Bilineal disease and trans-heterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease. Pei et al. *Am J Hum Genet.* 2001 Feb;68(2):355-63. Epub 2001 Jan 10.
- 3: The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. Parfrey et al. *N Engl J Med.* 1990;323(16):1085.
- 4: Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. Johnson et al. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(10):1560.
- 5: Evidence of a third ADPKD locus is not supported by re-analysis of designated PKD3 families. Paul et al. *Kidney Int.* 2014;85(2):383.
- 6: The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. Parfrey et al. *N Engl J Med.* 1990;323(16):1085.
- 7: Chromosome 4 localization of a second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease. Peters et al. *Nat Genet.* 1993;5(4):359.
- 8: Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. Barua et al. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(8):1833.
- 9: Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. Hateboer et al. *Lancet.* 1999;353(9147):103.
- 10: Improved early diagnosis of adult polycystic kidney disease with flanking DNA markers. Breuning et al. *Lancet.* 1987;2(8572):1359.
- 11: Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. Ong et al. *Kidney Int.* 2005;67(4):1234.
- 12: The primary cilium as a complex signaling center. Berbari et al. *Curr Biol.* 2009 Jul;19(13):R526-35.
- 13: Molecular advances in autosomal dominant polycystic kidney disease. Gallagher et al. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(2):118.
- 14: Polycystin-1 C-terminal tail associates with beta-catenin and inhibits canonical Wnt signaling. Lal et al. *Hum Mol Genet.* 2008 Oct;17(20):3105-17. Epub 2008 Jul 16.
- 15: Polycystic kidney disease. Wilson. *N Engl J Med.* 2004;350(2):151.
- 16: Increased activity of activator protein-1 transcription factor components ATF2, c-Jun, and c-Fos in human and mouse autosomal dominant polycystic kidney disease. Le et al. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(9):2724.
- 17: Comparison between siblings and twins supports a role for modifier genes in ADPKD. Persu A et al. *Kidney Int.* 2004;66(6):2132.
- 18: Modifier genes play a significant role in the phenotypic expression of PKD1. Fain et al. *Kidney Int.* 2005;67(4):1256.
- 19: Genetic variation of DKK3 may modify renal disease severity in ADPKD. Liu et al. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(9):1510.
- 20: Taxol inhibits progression of congenital polycystic kidney disease. Woo et al. *Nature.* 1994;368(6473):750.
- 21: Why renal cysts grow. Gardner et al. *Am J Physiol.* 1994;266(3 Pt 2):F353.

- 22: On the probability that kidneys are different in autosomal dominant polycystic disease. Gardner et al. *Kidney Int.* 1992;42(5):1199.
- 23: Evaluating the clinical utility of a molecular genetic test for polycystic kidney disease. García-González et al. *Mol Genet Metab.* 2007 Sep;92(1-2):160-7. Epub 2007 Jun 18.
- 24: A missense mutation in PKD1 attenuates the severity of renal disease. Pei et al. *Kidney Int.* 2012 Feb;81(4):412-7. Epub 2011 Oct 26.
- 25: The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell.* 1994;77(6):881.
- 26: What is the role of somatic mutation in autosomal dominant polycystic kidney disease? Harris. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Jul;21(7):1073-6. Epub 2010 May 20.
- 27: Expression of PKD1 and PKD2 transcripts and proteins in human embryo and during normal kidney development. Chauvet et al. *Am J Pathol.* 2002;160(3):973.
- 28: Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. Cornec-Le Gall et al. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(6):1006.
- 29: Abnormal sodium pump distribution during renal tubulogenesis in congenital murine polycystic kidney disease. Avner et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(16):7447.
- 30: Cystic fibrosis and the phenotypic expression of autosomal dominant polycystic kidney disease. O'Sullivan et al. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(6):976.
- 31: Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. Chapman et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(3):479.
- 32: Rapamycin ameliorates PKD resulting from conditional inactivation of Pkd1. Shillingford et al. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(3):489.
- 33: Folate-conjugated rapamycin slows progression of polycystic kidney disease. Shillingford et al. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct;23(10):1674-81. Epub 2012 Aug 2.
- 34: Evidence of angiogenesis and microvascular regression in autosomal-dominant polycystic kidney disease kidneys: a corrosion cast study. Wei et al. *Kidney Int.* 2006;70(7):1261.
- 35: Vasopressin, copeptin, and renal concentrating capacity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal impairment. Zitteva et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(6):906.
- 36: Development of polycystic kidney disease in juvenile cystic kidney mice: insights into pathogenesis, ciliary abnormalities, and common features with human disease. Smith et al. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(10):2821.
- 37: Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. Bajwa et al. *Kidney Int.* 2004;66(4):1561.
- 38: Ciliary function of polycystins: a new model for cystogenesis. Joly et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(9):1689.
- 39: Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. Igarashi et al. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(9):2384.
- 40: Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. Hateboer et al. *Lancet.* 1999;353(9147):103.
- 41: Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. Schrier et al. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2255.

- 42: Vasopressin, copeptin, and renal concentrating capacity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal impairment. Zittema et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(6):906.
- 43: Therapy for polycystic kidney disease? It's water, stupid! Grantham. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(1):1.
- 44: Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Schrier. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(9):1888.
- 45: Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. Chapman et al. *J Am Soc Nephrol*. 1994;5(6):1349.
- 46: Polycystic kidney disease: prospective analysis of nonazotemic patients and family members. Gabow et al. *Ann Intern Med*. 1984;101(2):238.
- 47: Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. Torres et al. *Am J Kidney Dis*. 1993;22(4):513.
- 48: Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. Chapman et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):479.
- 49: Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. Nishiura et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(4):838.
- 50: Hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. Everson. *Am J Kidney Dis*. 1993;22(4):520.
- 51: Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. Bae et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):64.
- 52: Effect of genotype on the severity and volume progression of polycystic liver disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. Chebib et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(6):952.
- 53: Percutaneous transcatheter hepatic artery embolization for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. Takei et al. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(6):744.
- 54: Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. Hogan et al. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(6):1052.
- 55: Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. Xu et al. *Stroke*. 2011;42(1):204.
- 56: Value of magnetic resonance angiography for the detection of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. Huston et al. *J Am Soc Nephrol*. 1993;3(12):1871.
- 57: Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Linn et al. *Lancet*. 1994;344(8922):590.
- 58: Recurrence of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Belz et al. *Kidney Int*. 2003;63(5):1824.
- 59: Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Gibbs et al. *Kidney Int*. 2004;65(5):1621.
- 60: Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Irazabal et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun;6(6):1274-85. Epub 2011 May 5.

- 61: Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: a prospective ten-year follow-up. Schrier et al. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(4):1023.
- 62: Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. Chapman et al. *N Engl J Med*. 1992;327(13):916.
- 63: Familial clustering of ruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. Belz et al. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4):770.
- 64: Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease by magnetic resonance angiography.
- 65: Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Irazabal et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun;6(6):1274-85. Epub 2011 May 5.
- 66: Spontaneous coronary artery dissection in a woman with polycystic kidney disease. Itty et al. *Am J Kidney Dis*. 2009 Mar;53(3):518-21. Epub 2008 Nov 6.
- 67: Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. Keith et al. *J Am Soc Nephrol*. 1994;4(9):1661.
- 68: Risk of renal cell carcinoma after kidney transplantation. Kliem et al. *Clin Transplant*. 1997 Aug;11(4):255-8.
- 68: Genetics of cystic kidney diseases. Criteria for classification and genetic counselling. Zerres. *Pediatr Nephrol*. 1987;1(3):397.
- 69: Prenatal sonographic patterns in autosomal dominant polycystic kidney disease: a multicenter study. Brun et al. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24(1):55.
- 70: Sonographic assessment of the severity and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: the Consortium of Renal Imaging Studies in Polycystic Kidney Disease (CRISP). O'Neill et al. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(6):1058.
- 71: Earlier diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease: importance of family history and implications for cardiovascular and renal complications. Taylor et al. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(3):415
- 72: Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. Pei et al. *Am Soc Nephrol*. 2009;20(1):205.
- 73: Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. Ravine et al. *Lancet*. 1994;343(8901):824.
- 74: Screening a living kidney donor for polycystic kidney disease using heavily T2-weighted MRI. Zand et al. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(3):612.
- 75: Autosomal dominant polycystic kidney disease. Gabow. *N Engl J Med*. 1993;329(5):332.
- 76: Autosomal dominant polycystic kidney disease. Torres et al. *Lancet*. 2007;369(9569):1287.
- 77: Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. Rossetti et al. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(5):1374.
- 78: Molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease: utility and limitations. Zhao et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):146.
- 79: Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. Consugar et al. *Kidney Int*. 2008;74(11):1468.

- 80: Attitudes of at-risk and affected individuals regarding presymptomatic testing for autosomal dominant polycystic kidney disease. Sujansky et al. *Am J Med Genet.* 1990;35(4):510.
- 81: Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Torres et al. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2407.
- 82: Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. Higashihara et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Oct;6(10):2499-507. Epub 2011 Sep 8.
- 83: Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. Perrone et al. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4):777.
- 84: Cerebral aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease--to screen, to clip, to coil? Mariani et al. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Oct;14(10):2319-22.
- 85: Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. Fick et al. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5(12):2048.
- 86: Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. Chapman et al. *J Am Soc Nephrol.* 1994;5(5):1178.
- 87: Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Schrier. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(9):1888.
- 88: Lillian Jean Kaplan International Prize for advancement in the understanding of polycystic kidney disease. Understanding polycystic kidney disease: a systems biology approach. Grantham. *Kidney Int.* 2003;64(4):1157.
- 89: Strategies to inhibit cyst formation in ADPKD. Calvet. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):1205.
- 90: Aquaretic treatment in polycystic kidney disease. Wüthrich. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2440.
- 91: A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. Torres et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(6):1140
- 92: Samsca (tolvaptan): Drug Warning - Potential Risk of Liver Injury. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm336669.htm?source=govdelivery>.
- 93: ALADIN: wish granted in inherited polycystic kidney disease? Qian et al. *Lancet.* 2013;382(9903):1469.
- 94: Randomized intervention studies in human polycystic kidney and liver disease. Schrier et al. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(6):891.
- 95: The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. Shillingford et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(14):5466.
- 96: Polycystic kidney disease at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. Abbott et al. *Clin Nephrol.* 2002;57(3):208.
- 97: Mammalian target of rapamycin and autosomal dominant polycystic kidney disease. Wüthrich et al. *Transplant Proc.* 2009;41(6 Suppl):S18.
- 98: A large TSC2 and PKD1 gene deletion is associated with renal and extrarenal signs of autosomal dominant polycystic kidney disease. Longa et al. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(9):1900.
- 99: Extracellular signal-regulated kinase inhibition slows disease progression in mice with polycystic kidney disease. Omori et al. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(6):1604.

- 100: Advances in the pathogenesis and treatment of polycystic kidney disease. Patel et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(2):99.
- 101: Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. Tao et al. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):46.
- 102: Development of polycystic kidney disease in juvenile cystic kidney mice: insights into pathogenesis, ciliary abnormalities, and common features with human disease. Smith et al. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(10):2821.
- 103: Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. Torres et al. *Kidney Int*. 2009;76(2):149.
- 104: Combination treatment of PKD utilizing dual inhibition of EGF-receptor activity and ligand bioavailability. Sweeney et al. *Kidney Int*. 2003;64(4):1310.
- 105: Serum uric acid, kidney volume and progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Helal et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Feb;28(2):380-5. Epub 2012 Dec 4.
- 106: Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. Hateboer et al. *Lancet*. 1999;353(9147):103.
- 107: Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease. Rossetti et al. *Kidney Int*. 2009;75(8):848.
- 108: Modifier genes play a significant role in the phenotypic expression of PKD1. Fain et al. *Kidney Int*. 2005;67(4):1256.
- 109: Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. Johnson et al. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(10):1560.
- 110: Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. Irazabal et al. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(1):160.
- 111: A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. Bhutani et al. *Kidney Int*. 2015 Jul;88(1):146-51. Epub 2015 Apr 01.
- 112: Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. Torres et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(1):112.
- 113: Novel methodology to evaluate renal cysts in polycystic kidney disease. Bae et al. *Am J Nephrol*. 2014;39(3):210-7. Epub 2014 Feb 22.
- 114: Normal length of fetal kidneys: sonographic study in 397 obstetric patients. Cohen et al. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;157(3):545.
- 115: Differential diagnosis of fetal hyperechogenic cystic kidneys unrelated to renal tract anomalies: A multicenter study. Chaumoitre et al. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(7):911.
- 116: Insights into the pathogenesis and natural history of fetuses with multicystic dysplastic kidney disease. Lazebnik et al. *Prenat Diagn*. 1999;19(5):418.
- 117: Genetics of cystic kidney diseases. Criteria for classification and genetic counselling. Zerres. *Pediatr Nephrol*. 1987;1(3):397.
- 118: Polycystic kidney disease in children: a genetic and epidemiological study of 82 Finnish patients. Kääriäinen et al. *J Med Genet*. 1987;24(8):474.

- 119: Autosomal dominant polycystic renal disease in children. Kaplan et al. *J Pediatr*. 1977;90(5):782.
- 120: Unilateral presentation of adult-type polycystic kidney disease in children. Porch et al. *J Urol*. 1986;135(4):744.
- 121: Phenotypic heterogeneity in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease at first presentation: a single-center, 20-year review. Tee et al. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(2):296.
- 122: Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. Chapman et al. *Kidney Int*. 2003;64(3):1035.
- 123: Autosomal dominant polycystic kidney disease. Torres et al. *Lancet*. 2007;369(9569):1287.
- 124: Renal, cardiovascular and hormonal characteristics of young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. Harrap et al. *Kidney Int*. 1991 Sep;40(3):501-8.
- 125: Childhood onset autosomal dominant polycystic kidney disease in sibs: clinical picture and recurrence risk. German Working Group on Paediatric Nephrology (Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Zerres et al. *J Med Genet*. 1993 Jul;30(7):583-8.
- 126: Polycystic kidney disease in the first year of life. Cole et al. *J Pediatr*. 1987;111(5):693.
- 127: Patients with autosomal dominant polycystic kidney disease hyperfiltrate early in their disease. Wong et al. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(4):624.
- 128: Left ventricular mass and diastolic function in normotensive young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. Bardaji et al. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(6):970.
- 129: Progression of autosomal-dominant polycystic kidney disease in children. Fick-Brosnahan et al. *Kidney Int*. 2001;59(5):1654.
- 130: Genetics of cystic kidney diseases. Criteria for classification and genetic counselling. Zerres. *Pediatr Nephrol*. 1987;1(3):397.