



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

## “ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE: ANÁLISIS DE UNA COHORTE INSTITUCIONAL DE 1980 A 2016”

TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:  
**NEFROLOGÍA**

Presenta:  
**DRA. SONIA RODRÍGUEZ RAMÍREZ.**

Tutores:  
**DR. RICARDO CORREA ROTTER.**  
**DR. RODRIGO J. ROSADO CANTO.**

Ciudad de México, Noviembre 2017.



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.

# INDICE

Marco teórico	Pág. 2
Planteamiento del problema	Pág. 10
Justificación	Pág. 10
Objetivos	Pág. 11
Diseño del estudio	Pág. 12
Pacientes y métodos	Pág. 12
Análisis estadístico	Pág. 20
Consideraciones éticas	Pág. 20
Resultados	Pág. 21
Discusión	Pág. 27
Conclusiones	Pág. 30
Bibliografía	Pág. 31

# MARCO TEÓRICO

## **Epidemiología.**

La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente, afecta a todos los grupos étnicos y se presenta en 1 de 400-1,000 personas.<sup>1</sup> Está caracterizada por la formación de numerosos quistes los cuales progresivamente se expanden causando eventualmente la destrucción de la estructura y función renal normal.<sup>2</sup>

La expansión de los quistes lleva a un crecimiento masivo y distorsión de la arquitectura renal y, finalmente, a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en la mayoría de los pacientes.<sup>1,3</sup> La ERPAD es responsable del 6-10% de los pacientes en terapia de reemplazo renal en Estados Unidos de América y en Europa<sup>3</sup> y es la cuarta causa más común de terapia de reemplazo renal (TRR) a nivel mundial.<sup>4</sup> La tasa de incidencia de ERC causada por ERPAD, varía de 4.8 (Japón), 7.9 (Estados Unidos) y de 3.9 a 15.3 casos por millón de habitantes por año en Europa.<sup>5</sup>

Los quistes también ocurren en otros órganos fuera del riñón como hígado, páncreas y bazo. Las manifestaciones no quísticas asociadas a la enfermedad incluyen la presencia de divertículos colónicos, aneurismas intracraneales y valvulopatías cardíacas.<sup>1</sup>

## **Aspectos genéticos de la enfermedad.**

Es una enfermedad heterogénea con dos genes causales, PKD1 (cromosoma 16p13.3) y PKD2 (4p21). PKD1 representa el 85% de los casos y PKD2 los restantes 15% de los casos. PKD1 causa enfermedad mas grave, con una media de edad de inicio de ERCT de 58 años, comparada con 79 años en los casos asociados al gen responsable de PKD2.<sup>6</sup>

La ERPAD tiene una alta penetrancia y los hijos de los pacientes afectados tienen 50% de probabilidad de desarrollar la enfermedad. Por lo anterior, es importante que se brinde siempre un asesoramiento genético a las parejas que desean procrear, cuando cualquiera de los cónyuges sea portador de la enfermedad.<sup>7</sup> La correlación genotipo-fenotipo no está completamente entendida. La enfermedad puede ocurrir desde la infancia o bien no presentarse hasta edad mayor. Los hombres tienen un fenotipo ligeramente mas grave.<sup>8</sup> En el 10% de los casos no se detecta la presencia de historia familiar, y esto se atribuye fundamentalmente a mutaciones de novo (5%), mutaciones de PKD1 no truncadas, mosaicismo o a enfermedad por PKD2.<sup>6,9</sup>

## **Fisiopatogenia.**

La fisiopatogenia de la ERPAD incluye diversos elementos. La pérdida de la función de la policistina es un elemento identificado, sin embargo, no es suficiente para ser un condicionante directo de la formación de quistes. Las células portadoras de la mutación (que ya no mantiene geometría tubular ortodoxa) y agentes endógenos mitogénicos no identificados (que promueven la proliferación de las células mutadas), finalmente conducen a la cystogénesis.<sup>10</sup>

En un intento fallido de reparación tisular, las células epiteliales que rodean al quiste incipiente producen citocinas que promueven la inflamación y fibrosis en el intersticio.<sup>11</sup> Los quistes permanecen unidos al túbulo hasta que alcanzan un diámetro de >2 mm, punto en el cual 3/4 de los quistes se separan para convertirse en sacos aislados que se llenan con líquido proveniente de forma exclusiva por secreción transepitelial.<sup>12</sup> La célula tubular se divide repetidamente generando células hijas menos diferenciadas que extienden la pared tubular. El quiste se constituye en una neoplasia tubular benigna que se expande por incremento de las células epiteliales.<sup>13</sup> Las células mononucleares (macrófagos y fibroblastos) y fibras de colágeno aparecen en el intersticio subyacente que rodea al quiste.<sup>11, 14</sup> El líquido que se acumula dentro del quiste deriva de dos fuentes: filtrado glomerular no reabsorbido y secreción transepitelial. La expansión del quiste comprime a los túbulos adyacentes, capilares, linfáticos, arteriolas y vénulas.<sup>15</sup>

La activación del eje renina angiotensina aldosterona (RAA) parece jugar un papel importante en la patogénesis de la hipertensión arterial del paciente con ERPAD. La actividad de la renina plasmática y la concentración de la aldosterona están incrementadas en pacientes con ERPAD en comparación con pacientes con hipertensión esencial.<sup>16-18</sup> También hay una fuerte evidencia de una activación local intrarrenal del eje RAA. Los inhibidores de la enzima convertidora de aldosterona (IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) no suprimen de forma completa eje RAA.<sup>19,20</sup>

## **Diagnóstico.**

El ultrasonido (US) es la técnica de imagen más ampliamente empleada para el diagnóstico y seguimiento.<sup>21,22</sup> Puede detectar quistes desde 1 cm de diámetro, es altamente disponible, es barato y no implica radiación o material de contraste. Actualmente, el US es empleado para tamizaje y diagnóstico de la enfermedad en familiares de pacientes afectados.<sup>23</sup> El US es útil también para explorar las características extra-renales de la ERPAD, tales como quistes hepáticos o pancreáticos.<sup>24</sup>

La tomografía computada (TC) es más sensible que el US y puede detectar quistes tan pequeños como 0.5 cm, así como pequeños litos; además, es mejor que el US en identificar tumores renales. Sin embargo, es un estudio con mayor costo y con exposición a radiación, por lo que no es empleado de rutina para diagnóstico o seguimiento.<sup>25,26,27</sup>

El diagnóstico de los casos esporádicos, los cuales representa 10-15% de los pacientes, requiere con frecuencia pruebas genéticas, especialmente en etapas tempranas. La ERPAD debe distinguirse de otras causas de quistes renales, como quistes simples, enfermedad renal poliquística autosómica recesiva, enfermedad renal relacionada a HNF1 y otras enfermedades quísticas. En adultos, la presencia de quistes renales grandes múltiples, disminución de la tasa de filtrado glomerular, hipertensión y quistes hepáticos, es altamente sugestiva de ERPAD.<sup>1,29</sup> Tabla 1.

**Tabla 1. Criterios ultrasonográficos.<sup>28</sup>**

*Criterios de Ravine (1994) para pacientes en riesgo de mutación PDK1:*

- Por lo menos dos quistes en un riñón o un quiste en cada riñón en pacientes menores de 30 años.
- Por lo menos dos quistes en cada riñón en pacientes entre 30 a 59 años.
- Por lo menos cuatro quistes en cada riñón en pacientes de 60 años o más.

*Criterios de Pei (2009) para pacientes con ERPAD con genotipo desconocido y con historia familiar positiva.*

- Tres o más quistes renales (uni o bilaterales) en pacientes entre 15 a 39 años.
- Dos o más quistes en cada riñón en pacientes entre 40 a 59 años.

La presencia de menos de dos quistes provee un valor predictivo negativo del 100% y puede ser considerado suficiente para descartar enfermedad en pacientes en riesgo mayores de 40 años.

**Manifestaciones clínicas.**

La ERPAD es una enfermedad sistémica. Los quistes se desarrollan también en hígado, páncreas, bazo, vesículas seminales, ovario y aracnoides. Por otro lado, los aneurismas intra y extracraneales, la diverticulosis colónica, las alteraciones cardíacas e hipertensión arterial sistémica son mas comunes en pacientes con ERPAD que en población general.<sup>30,31</sup>

La hipertensión arterial es altamente prevalente en estos pacientes comparados con otras enfermedades renales.<sup>32</sup> Casi el 60% de los pacientes tienen hipertensión antes de que la tasa de filtrado glomerular (TFG) disminuya. La hipertensión ocurre de forma más temprano y mas frecuente en pacientes con la mutación PDK1 que en aquellos con mutación PKD2 y en pacientes con historia familiar de hipertensión.<sup>1,11,27</sup> El daño a órgano blanco es más prevalente en los pacientes con ERPAD que en pacientes con hipertensión esencial, incluso con un diagnóstico y tratamiento temprano de la hipertensión con

bloqueo del eje RAA.<sup>32,33</sup>

#### *Enfermedad extra-renal poliquística.*

La enfermedad hepática poliquística es la manifestación extra-renal más común.<sup>34</sup> Los factores de riesgo para el desarrollo de quistes hepáticos son: edad mayor de 25 años, género femenino, embarazos previos, aumento del volumen renal e ingesta de estrógenos.<sup>35</sup>

Los quistes hepáticos generalmente son asintomáticos. Sin embargo, un aumento del volumen hepático puede causar dolor abdominal, reflujo gastro-esofágico, saciedad temprana, disnea, ortopnea, náusea y vómito, obstrucción venosa o biliar. La falla hepática es excepcional. El tratamiento quirúrgico mediante fenestración para disminuir el volumen de quistes hepáticos está solamente indicado en pacientes altamente sintomáticos. Los quistes hepáticos pueden complicarse con infección o sangrado.<sup>36</sup>

La prevalencia de aneurismas intracraneales en pacientes con ERPAD es del 8% aproximadamente, cinco veces más frecuente que en la población general. Son generalmente asintomáticos, localizados en la circulación anterior y miden menos de 6 mm. La ruptura de estos resulta en un hemorragia subaracnoidea, lo cual causa de muerte en el 30-40% de los casos.<sup>37-41</sup> La presentación clínica es cefalea intensa y pérdida de la conciencia súbita.<sup>38</sup> El riesgo de ruptura correlaciona con el tamaño del aneurisma, la localización, hipertensión, el uso del tabaco o cocaína y el uso de estrógenos o anticoagulantes.<sup>37,39</sup> La resonancia magnética sin gadolinio es la técnica de imagen preferida para el diagnóstico de los aneurismas intracraneales.<sup>40</sup> La indicación de tamizaje se muestran en la Tabla 2.

#### **Tabla 2. Indicaciones de tamizaje de aneurisma intracraneal en pacientes con ERPAD.**

- Historia familiar o personal de evento cerebral vascular o aneurisma intracraneal.
- Síntomas sugestivos de aneurisma intracraneal.
- Trabajo en el cual la pérdida de la conciencia puede ser letal.
- Preparación para una cirugía mayor electiva.
- Ansiedad extrema con respecto al riesgo de tener aneurisma intracraneal.

Los quistes de páncreas, vesícula seminal y meninges son generalmente asintomáticos. Manifestaciones extrarrenales menos comunes son las hernias abdominales, bronquiectasias, prolapso de la válvula mitral y enfermedad diverticular.<sup>42</sup>

#### **Tratamiento.**

Se deben alentar cambios en el estilo de vida (mantener un peso ideal, ejercicio aeróbico

regular y una dieta baja en sal <6 g) para prevenir y tratar la hipertensión.<sup>43</sup> Adicionalmente se recomienda la monitorización de la presión arterial ambulatoria. La meta de presión arterial en este grupo de pacientes es similar a la de otros pacientes con enfermedad renal crónica.<sup>44</sup> El esquema farmacológico de tratamiento anti hipertensivo debe incluir un inhibidor del eje renina angiotensina aldosterona como primera opción.<sup>1,27</sup>

En un estudio doble ciego (2006-2009), controlado por placebo (1:1), 558 pacientes hipertensos con ERPAD (15-49 años) con TFG >60 mL/min, se comparó la meta de presión arterial estándar (120-70 a 130-80 mmHg) vs presión arterial baja (95-60 a 110-75 mmHg) empleando un IECA (lisinopril) con ARA (telmisartan) o bien, IECA (lisinopril) con placebo. El volumen renal total (VRT) fue significativamente mas bajo en el grupo con presión arterial mas baja que en el grupo con presión arterial meta estándar (5.6 vs 6.6%, p=0.006). La combinación de IECA y ARA-II no altera el VRT.<sup>45</sup>

En 2012, Torres y colaboradores publicaron un estudio multicéntrico, para probar el efecto del tolvaptán comparado contra placebo con objetivo primario de cambio en el VRT. El estudio se diseñó doble ciego, controlado por placebo con la participación de 1445 pacientes de 18-50 años con ERPAD con un VRT >750 mL y una depuración de creatinina >60 mL/min. Se administró tolvaptán a la dosis mas alta tolerada en una relación 2:1 Vs. placebo y con un seguimiento de 3 años. El objetivo primario fue la tasa de cambio de VRT. Se concluyó que tolvaptan, comparado con placebo, retrasa el incremento del VRT y la declinación de la función renal en un período de 3 años en pacientes con ERPAD pero con una elevada tasa de discontinuación del fármaco activo, debido a efectos adversos.<sup>46</sup>

Actualmente no existen fármacos aprobados que en retrasen la pérdida progresiva de la función renal en pacientes con ERPA. Una alta ingesta de agua libre (2-3 L por día) es recomendada en pacientes con ERC KDIGO 1-3, ya que esto podría disminuir los niveles de vasopresina, inhibiendo la síntesis renal de AMPc y así podría contribuir al retraso del aumento de volumen renal y del deterioro de la función renal, aunque no existen datos humanos disponibles ni la cantidad de agua que podía impactar significativamente.<sup>1,27,29,41</sup>

Se ha sugerido que la diálisis peritoneal puede tener un mejor pronóstico en pacientes con ERPA, sin embargo, en pacientes con quistes muy grandes la falta de espacio podría restringir el área disponible para el intercambio peritoneal e incrementar la probabilidad de hidrotórax y hernias abdominales.<sup>1</sup>

### **Complicaciones.**

El dolor agudo puede ser secundario a una diversidad de causas, entre las que se

encuentran: un episodio de pielonefritis aguda, infección de algún o algunos quistes, sangrado de algún o algunos quistes y/o nefrolitiasis. La ruptura de un quiste usualmente se presenta con dolor agudo acompañado de hematuria macroscópica y/o anemia. La infección del quiste usualmente se presenta como fiebre y lumbalgia. Los bacilos gram negativos son el agente causal más frecuente.<sup>47,48</sup>

El dolor renal agudo puede también ser debido a nefrolitiasis, lo cual ocurre en el 20 a 36% de los pacientes. En esta población, los litos de ácido úrico son más comunes que los litos de oxalato de calcio. Factores predisponentes incluyen hipocitraturia, pH urinario ácido, un defecto de la acidificación distal y en unos pocos pacientes hipercalciuria. Por otra parte es particularmente frecuente un efecto mecánico de estásis urinaria condicionado por la compresión del sistema colector por expansión de los quistes.<sup>49</sup>

El tratamiento del sangrado de los quistes es sintomático y consiste en reposo, analgésicos e hidratación suficiente para incrementar el flujo urinario de 2 a 3 L por día. Cuando un quiste tiene sangrado masivo que pueda amenazar la vida del paciente, se puede considerar la embolización percutánea o la nefrectomía.<sup>50</sup>

En el caso de infección de los quistes, antibióticos empíricos lipofílicos con buena penetración a los quistes (quinolonas) debe ser iniciados y ajustados al contexto clínico, sin embargo es imperativo tomar antes de inicio de antibióticos, urocultivo para descartar la posibilidad de un agente resistente, particularmente en tiempos recientes en que los organismos beta lactamasa de espectro extendido se han vuelto extremadamente frecuentes. La duración del tratamiento debe de ser de cuatro a seis semanas. Procedimientos invasivos deben ser considerados cuando no hay respuesta a antibióticos. Esto incluye drenaje percutáneo o quirúrgico en el caso de un quiste enfisematoso, infecciones recurrentes, infecciones refractarias en un paciente candidato a trasplante renal o litiasis que condicione infecciones de vías urinarias recurrentes en un riñón pobremente funcionante o no funcionante.<sup>51-53</sup>

### **Pronóstico.**

La ERPAD generalmente se desarrolla a lo largo de muchas décadas con función renal que permanece normal como resultado de la hiperfiltración compensatoria de nefronas funcionales a pesar de múltiples microquistes. El deterioro progresivo de la función renal determina el pronóstico en los pacientes con ERPA. La TFG típicamente permanece en un rango normal por varias décadas, a pesar del crecimiento renal progresivo.<sup>1,28</sup>

Los factores no modificables que determinan la progresión de la enfermedad renal crónica

en pacientes con ERPA son los genes (peor en los casos debido a la mutación PKD1), la severidad de la mutación (peor en las mutaciones truncadas), volumen renal (rápida progresión cuando el volumen renal total excede 1500 mL), hematuria macroscópica antes de los 30 años y la capacidad de concentración renal anormal. El género no parece ejercer un efecto significativo en términos de evolución y pronóstico.<sup>1,21,28</sup> Los factores modificables que determinan la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con ERPA son la hipertensión y la proteinuria.<sup>21</sup> La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte.<sup>1,21,28</sup> El cáncer renal no ocurre más comúnmente que en otras poblaciones con ERC, pero podría ser más difícil de diagnosticar y de tratar. Una masa sólida en el US, calcificaciones espiculadas en la TC, reforzamiento con el contraste, trombosis venosa adyacente y linfadenopatías regionales en la TC o IRM, pueden aumentar la sospecha de carcinoma.<sup>3</sup>

### **Tamizaje genético.**

Hasta el momento, las pruebas genéticas para ERPAD son costosas y no son ampliamente recomendadas. Sin embargo, está indicado en algunas situaciones. Tabla 3.<sup>54</sup> El diagnóstico genético es actualmente cuestionable ya que la variabilidad clínica es significativa dentro de cada gen y dentro de cada tipo de mutación, y el tratamiento no cambia con el resultado. Sin embargo, es importante notar que una fuerte correlación genotipo-fenotipo ha sido recientemente informada. Las mutaciones PKD1 truncadas tienen un pronóstico más grave. El método diagnóstico genético puede ser elegido con base a la presentación clínica, las características de la familia y la disponibilidad en las técnicas genéticas. La secuenciación de ADN se considera el método de elección.<sup>55,56</sup>

**Tabla 3. Indicaciones de tamizaje genético en pacientes con ERPAD.**

**a) Características individuales del paciente.**

*a.1 Potencial donador renal.*

*a.2 No historia familiar de ERPA.* Especialmente cuando:

-Hallazgos de la imagen atípicos (marcada asimetría renal, múltiples quistes renales pequeños y falla renal ante riñones de tamaño normal).

-Enfermedad leve.

-Síntomas extra-renales atípicos.

*a.3 Enfermedad de inicio muy temprano.*

-Presentación muy tempranas con un familiar con ERPAD típico: los estudios genéticos pueden identificar a un alelo hipomórfico además de un alelo con una mutación patogénica.

*a.4 Diagnóstico pre-natal o pre-implantación en pacientes con o sin historia familiar.*

**b) Características familiares.**

Las familias con múltiples miembros con quistes renales y hallazgos de imagen atípico.

El tamizaje para manifestaciones extrarrenales no está recomendado.<sup>1,21,28</sup>

### **Trasplante renal en ERPAD.**

El trasplante renal (TR) en pacientes con ERPAD tiene excelentes resultados en general y muy similares a aquellos pacientes no diabéticos. La principal diferencia reside en la necesidad de tamizaje de cáncer renal y la necesidad de la remoción quirúrgica de uno o ambos riñones. Hay insuficiente evidencia para promover la nefrectomía antes o al momento del trasplante renal. Algunas indicaciones de nefrectomía pre-trasplante son: insuficiente espacio para el injerto, sangrado recurrente, infección recurrente, litiasis recurrente, dolor intratable, saciedad temprana y sospecha de malignidad.

Algunas complicaciones son mas comunes en el período postrasplante, como el desarrollo de diabetes mellitus, diverticulitis y eventos tromboembólicos.

El US renal en posibles donadores mayores de 40 años con ausencia de quistes, es excelente para descartar el diagnóstico de ERPAD (valor predictivo positivo de 100%). Hasta el momento, no existe razón para usar de forma preferencial inhibidores de mTOR como inmunosupresores en el TR de pacientes con ERPAD.<sup>57</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente en el mundo. Representa 6-10% de los pacientes en terapia de reemplazo renal (TRR) en Estados Unidos y en Europa.<sup>5</sup> Asimismo, es la cuarta causa más común de TRR a nivel mundial.<sup>6</sup>

A pesar de la frecuencia de presentación y su evolución clínica frecuentemente asociada a deterioro terminal de la función renal, la ERPAD es pobremente entendida y carece de un tratamiento efectivo. En México y América Latina se desconoce la prevalencia, características clínicas e historia natural de la enfermedad. Nuestro Instituto es centro de referencia nacional para el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad, por lo que es necesario la creación de una cohorte.

## **JUSTIFICACIÓN**

La ERPAD es una de las principales causas de enfermedad renal crónica en el mundo. Es importante conocer su prevalencia, características clínicas e historia en población mexicana, para con ello implementar estrategias de identificación temprana, tamizaje en familiares de pacientes afectados y atención a sus complicaciones. Mediante la creación esta cohorte se podrá realizar un seguimiento más ordenado a los casos activos con implementación de maniobras específicas actualmente reconocidas que retardan la progresión a enfermedad renal crónica avanzada.

## OBJETIVOS

- **Objetivo general.**

Creación de un registro y clínica de pacientes con ERPAD para su descripción epidemiológica, genética, clínica, de laboratorio y de imagen en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

- **Objetivos específicos.**

*1. Realizar una descripción clínica de la población institucional con ERPAD.*

1.1 Describir la edad de diagnóstico de ERC y de ERCT en pacientes con ERPAD en población mexicana.

1.2 Describir la tasa de declinación anual de la TFG en pacientes con ERPAD de la población institucional.

1.3 Conocer la prevalencia de hipertensión arterial sistémica y diabetes en pacientes con ERPAD de la población institucional.

1.4 Conocer la frecuencia de las manifestaciones extrarrenales de la ERPAD de la población institucional.

1.5 Describir la frecuencia de complicaciones asociadas a ERPAD en población mexicana.

1.6 Conocer cuántos pacientes con ERPAD se encuentran en terapia de reemplazo renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal) o bien, fueron sometidos a trasplante renal de la población institucional.

1.7 Conocer qué tratamiento médico han recibido los pacientes con ERPAD adscritos al Instituto.

1.8 Identificar factores clínicos asociados a progresión rápida de la ERC en nuestros pacientes con ERPAD.

*2. Determinar si existe correlación entre el volumen renal total determinado por TC de abdomen y desenlaces clínicos (tasa de filtrado glomerular, hipertensión arterial y proteinuria) en pacientes con la ERPAD.*

# PACIENTES Y MÉTODOS

## **Diseño del estudio**

Se trata de un estudio de cohorte observacional, descriptivo y retrolectivo que incluirá a todos los sujetos con ERPAD con registro institucional

## **Población de estudio.**

Pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con diagnóstico de ERPAD, atendidos en el período comprendido desde 1987 hasta diciembre 2016.

Se verificó el diagnóstico de ERPAD de estos pacientes mediante la revisión de las últimas dos notas clínicas realizadas por el Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral en el expediente clínico que avalarán dicho diagnóstico.

## **Descripción de criterios de inclusión, exclusión y eliminación.**

### **A. Criterios de inclusión.**

A.1 Pacientes con diagnóstico de ERPAD diagnosticados entre 1987 y diciembre 2016 del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

A.2 Pacientes mayores de 18 años de edad.

### **B. Criterios de exclusión.**

B.1 Pacientes con enfermedad renal quística diferente a ERPAD del adulto.

B.2 Pacientes con sospecha de ERPAD que posteriormente se descartó.

### **C. Criterios de eliminación.**

C.1 Pacientes con ERPAD con expedientes incompletos.

## **Recolección de datos.**

### **A. Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral.**

Se revisaron los expedientes físicos y electrónicos (de laboratorio y de imagen), de todos los pacientes con diagnóstico de ERPAD que cumplieran los criterios de inclusión.

Se consignó la información en la hoja de recolección de datos correspondiente. Posteriormente, se procedió al vaciamiento de datos a una base de datos electrónica.

## Descripción de variables.

### A. Características demográficas de la población.

Los siguientes datos demográficos (Tabla 4) se obtuvieron del expediente clínico de los pacientes con enfermedad renal poliquística del adulto:

<b>Tabla 4. Características demográficas de la población</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Edad al diagnóstico</b>	Tiempo en años de la fecha de nacimiento a la fecha de diagnóstico.	Años	Variable cuantitativa
<b>Género</b>	Rasgos genéticos que dan por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina	Femenino/Masculino	Variable cualitativa
<b>Índice de masa corporal</b>	Relación entre el peso en kilogramos sobre la altura en metros al cuadrado. IMC normal <25 kg/m <sup>2</sup> , sobrepeso 25-29 kg/m <sup>2</sup> , obesidad ≥30 kg/m <sup>2</sup> .	kg/m <sup>2</sup>	Variable cuantitativa
<b>Entidad federativa</b>	Unidad delimitada territorialmente que conforman una nación de donde es originario el paciente.	N/A+	Variable cualitativa
<b>Seguridad social</b>	Afiliación a una institución que cubra las necesidades relacionadas a servicios de salud.	IMSS, ISSSTE, ISSEMyM, Pemex, privado, otro.	Variable cualitativa

N/A+: no aplica.

### B. Características de la enfermedad (ERPAD).

Los siguientes datos descriptivos del curso de la enfermedad (Tabla 5) se obtuvieron del expediente clínico de los pacientes con ERPAD.

<b>Tabla 5. Características de la enfermedad</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Tasa de filtrado glomerular anual (método: CKD-EPI)</b>	Volumen de líquido filtrado por unidad de tiempo en los capilares glomerulares	mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Variable cuantitativa
<b>Proteinuria</b>	Cuantificación de proteínas en orina de 24 h >150 mg/día	mg/día	Variable cuantitativa

<b>Albuminuria</b>	Cuantificación de albúmina en orina de 24 h >30 mg/día	mg/día	Variable cuantitativa
<b>Hematuria microscópica</b>	Presencia de >2 eritrocitos/campo de alto poder sin poderse detectar clínicamente	Si/No	Variable cualitativa
<b>Progresión rápida de la ERC</b>	Caída de la TFGe $\geq$ 5 mL/min/año por dos años consecutivos, o bien, una caída de >10mL/min en un año.	Si/No	Variable cualitativa
<b>Manifestaciones extrarrenales</b>			
<b>Enfermedad hepática poliquística</b>	Presencia de múltiples quistes hepáticos	Si/No	Variable cualitativa
<b>Enfermedad pancreática poliquística</b>	Presencia de múltiples quistes pancreáticos	Si/No	Variable cualitativa
<b>Aneurisma intracraneal</b>	Dilatación localizada en un vaso causada por degeneración de la pared vascular	Si/No	Variable cualitativa
<b>Quistes aracnoideos</b>	Colecciones de contenido de LCR rodeado por una membrana aracnoidea	Si/No	Variable cualitativa
<b>Prolapso de la válvula mitral</b>	Degeneración mixomatosa de la válvula mitral con desplazamiento de una o ambas valvas hacia la cavidad auricular izquierda	Si/No	Variable cualitativa
<b>Derrame pericárdico</b>	Presencia de líquido en el espacio pericárdico >50 mL	Si/No	Variable cualitativa
<b>Diverticulosis</b>	Protrusión sacular de la mucosa a través de la pared muscular del colon	Si/No	Variable cualitativa
<b>Bronquiectasias</b>	Dilatación anormal y permanente de los bronquios	Si/No	Variable cualitativa
<b>Complicaciones</b>			
<b>Infección</b>	Infección del quiste renal o infección de vías urinarias	Si/No	Variable cualitativa
<b>Hematuria macroscópica</b>	Presencia de sangre en orina detectada clínicamente	Si/No	Variable cualitativa
<b>Lumbalgia</b>	Dolor localizado en la región lumbar	Si/No	Variable cualitativa

<b>Cáncer renal</b>	Presencia de células malignas de origen tubular renal	Si/No	Variable cualitativa
<b>Litiasis renal</b>	Presencia de litos en el riñón o vía urinaria	Si/No	Variable cualitativa
<b>Enfermedad renal crónica avanzada</b>	TFGe al diagnóstico $\leq 45$ mL/min	Si/No	Variable cualitativa
<b>Volumetría renal</b>			
<b>Volumen renal total</b>	Cálculo del volumen renal total mediante estudio una TC de abdomen realizada por un radiólogo experto.	mL	Variable cuantitativa

### C. Comorbilidades

Las siguientes comorbilidades (Tabla 6) fueron investigadas en el expediente clínico de los pacientes con ERPAD.

<b>Tabla 6. Comorbilidades</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	De acuerdo a los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Diabetes. $\chi$	Si/No	Variable cualitativa
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	De acuerdo a los criterios diagnósticos de JNC-7. $\Omega$	Si/No	Variable cualitativa
<b>Dislipidemia</b>	Alteración en el metabolismo de los lípidos que implica tener cifras altas de lipoproteínas séricas	Si/No	Variable cualitativa
<b>Consumo de tabaco</b>	Describe si el paciente ha consumido o consume tabaco	Si/No	Variable cualitativa

$\Omega$  Promedio de dos o más mediciones  $>140$  en presión arterial sistólica o presión arterial diastólica  $>90$  mm Hg apropiadamente realizadas en dos o más ocasiones.

$\chi$  Glucosa plasmática  $>126$  mg/dL, HbA1c  $>6.5\%$ , curva de tolerancia a la glucosa con una glucemia a las 2 h  $>200$  mg/dL (estas tres requieren estudios confirmatorios), o una cifra de glucemia al azar  $>200$  mg/dL con síntomas característicos.

### D. Tratamiento médico específico.

Se obtuvo el registro del tratamiento médico específico (Tabla 7) del expediente clínico de los pacientes con ERPAD.

<b>Tabla 7. Tratamiento médico específico.</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>IECA/ARA</b>	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina	Si/No	Variable cualitativa
<b>Estatina</b>	Medicamento hipolipemiante	Si/No	Variable cualitativa

### **E. Terapia de reemplazo renal.**

Se obtuvo el registro de la terapia de reemplazo renal (Tabla 8) del expediente clínico de los pacientes con enfermedad renal poliquística.

<b>Tabla 8. Terapia de reemplazo renal</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Tiempo en terapia de reemplazo renal</b>	Tiempo en diálisis hasta el trasplante renal o el fallecimiento del paciente	Meses	Variable cuantitativa
<b>Diálisis peritoneal</b> (Diálisis peritoneal continua ambulatoria o diálisis peritoneal automatizada)	Terapia de reemplazo renal que utiliza un acceso peritoneal	Si/No	Variable cualitativa
<b>Hemodiálisis</b>	Terapia de reemplazo renal que utiliza un acceso vascular	Si/No	Variable cualitativa

### **F. Trasplante renal**

Se obtuvo el registro de trasplante renal (Tabla 9) en los pacientes con enfermedad renal poliquística, así como la necesidad de realizar nefrectomía pre y/o pos trasplante. De la misma forma, se determinó la frecuencia de las siguientes complicaciones post trasplante:

<b>Tabla 9. Trasplante renal</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Trasplante renal</b>	Trasplante de un riñón proveniente de un donador	Si/No	Variable cualitativa

	vivo o fallecido		
<b>Nefrectomía pre trasplante</b>	Extracción quirúrgica de uno o ambos riñones pretrasplante	Si/No	Variable cualitativa
<b>Nefrectomía post trasplante</b>	Extracción quirúrgica de uno o ambos riñones postrasplante	Si/No	Variable cualitativa
<b>Diabetes de inicio postrasplante renal</b>	Diabetes mellitus de inicio luego del trasplante renal	Si/No	Variable cualitativa
<b>Cáncer de piel</b>	Presencia de células malignas de origen cutáneo	Si/No	Variable cualitativa

Se definió como paciente inactivo o sin seguimiento, a aquel paciente que no haya acudido al Instituto a recibir atención médica en los últimos 12 meses.

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.**

**HOJA DE CAPTURA DE DATOS DE NEFROLOGÍA.**

ERPAD: Correlación genética-clínica.

*A n v e r s o*

Fecha de revisión de expediente: \_\_\_\_\_

**VARIABLES CLÍNICAS.**

**Ficha de identificación.**

Iniciales (AP, AM, N)		Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa)		Registro institucional Folio	
Sexo (H/M)		Peso (última consulta, kg)		Talla (última consulta, m)	
Fecha de diagnóstico de ERPAD (año)		Seguridad Social		Entidad federativa	

**Comorbilidades (Sí=1, No=0)**

Diabetes		Año de diagnóstico	
HAS		Año de diagnóstico	
Dislipidemia			
Consumo de tabaco			

**Manifestaciones extrarrenales**

	(Sí=1, No=0)	Fecha de presentación
Enfermedad hepática		
Enfermedad pancreática		
Aneurismas intracraneal		
Quiste aracnoides		
Prolapso de la válvula mitral		
Derrame pericárdico		
Diverticulosis		
Bronquiectasias		
Otras		

**Complicaciones.**

	(Sí=1, No=0)	Fecha de presentación
Infección		
Hematuria macroscópica		
Dolor lumbar		
Cáncer renal		
Litiasis renal	Fecha dx	Trastorno metabólico

**Tratamiento médico.**

	(Sí=1, No=0)
IECA/ARA	
Estatina	

**Terapia de reemplazo renal.**

	Fecha de inicio (año)	Fecha de terminación (año)
HD		
DP		

**Trasplante renal**

	(Sí=1, No=0)	Fecha (año)
TRDV		
TRDC		
Nefrectomía pre-trasplante		
Nefrectomía post-trasplante		
NODAT		
Cáncer de piel u otra malignidad		

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.  
HOJA DE CAPTURA DE DATOS DE NEFROLOGÍA.**

ERPAD: Correlación genética-clínica.

*Reverso*

**VARIABLES PARACLÍNICAS.**

Laboratorio.

	Mas reciente	10a	9ª	8a	7ª	6a	5a	4a	3a	2a	1a	Al dx
Fecha												
Hb (g/dL)												
Cr (mg/dL)												
Albuminuria mg/día												
Proteinuria mg/día												
Hematuria microscópica												
Hematuria macroscópica												

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se mostraron con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, así como medias con desviación estándar o mediana con cuartiles 25 y 75 para las variables continuas de distribución normal y anormal, respectivamente.

Para la comparación de variables categóricas se utilizó la prueba de Chi<sup>2</sup> si las frecuencias esperadas eran mayor o igual 5 y la prueba exacta de Fisher si las frecuencias esperadas eran menor de 5.

Para la comparación de variables cuantitativas de distribución normal se utilizó T Student, en caso distribución no paramétrica se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney.

Para el análisis de factores de riesgo asociados a progresión rápida o a presentación con ERC avanzada (TFGe  $\leq 45$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) se utilizó regresión logística, las variables con valor de  $p < o = a 0.1$  en análisis univariado se incluyeron para el análisis multivariado.

Se consideró como estadísticamente significativo un valor de p menor o igual a 0.05.

.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este es un estudio de cohorte retrospectivo en su fase inicial que no pone en riesgo a los pacientes participantes. Sin embargo, se mantiene la confidencialidad de los datos recabados.

# RESULTADOS

## Descripción general

Se identificó una población de 222 pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con diagnóstico de enfermedad renal poliquística autosómica dominante en el período comprendido desde 1987 hasta diciembre 2016. De estos, 139 pacientes fueron mujeres (62%). La mediana de edad fue de 41 años ( $\pm 14$  desviación estandar). La mediana de tiempo de seguimiento fueron 74 (24 – 180 rango intercuartilar) meses.

El índice de masa corporal (IMC) promedio fue de 25.6 kg/m<sup>2</sup>; del total de pacientes con ERPAD, 91 (41%) tenían sobrepeso (definido como IMC 25-29 kg/m<sup>2</sup>) y 27 (12.3%) obesidad (definido como IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).

Se identificaron 78 pacientes con ERPAD (35%) con nivel socioeconómico bajo (nivel socioeconómico 1 y 2 de acuerdo a la clasificación institucional). Tabla 10.

<b>Tabla 10. Clasificación socioeconómica de los pacientes con ERPAD del INCMNSZ</b>	
<i>Nivel</i>	<i>Pacientes (%)</i>
1	22 (10)
2	56 (25)
3	76 (34)
4	42 (19)
5	6 (2.7)
6	14 (6.3)
7	6 (2.7)

En la cohorte institucional de ERPAD, 62 pacientes (28%) contaban con algún tipo de seguridad social, predominantemente adscritos al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Tabla 11.

<b>Tabla 11. Seguridad social de los pacientes con ERPA del INCMNSZ</b>	
<i>Seguridad social</i>	<i>Pacientes (%)</i>
IMSS	42 (19)
ISSSTE	16 (7.2)
ISSTEMyM	1 (0.5)
Privado	3 (1.3)

Los pacientes con ERPAD de nuestra cohorte procedían con mayor frecuencia de la Ciudad de México (40.5%), Estado de México (9%) e Hidalgo (7.2%). Tabla 12.

<b>Tabla 12. Procedencia de los pacientes con ERPAD del INCMNSZ</b>	
<i>Entidad federativa</i>	<i>Número de pacientes (%)</i>
Ciudad de México	90 (40.5%)
Estado de México	20 (9%)
Hidalgo	16 (7.2%)
Veracruz	15 (6.7%)
Michoacán	10 (4.5%)
Guerrero	10 (4.5%)
Guanajuato	6 (2.7%)
Sinaloa	6 (2.7%)
Tamaulipas	5 (2.2%)
Puebla	5 (2.2%)
Tlaxcala	4 (1.8%)
Jalisco	3 (1.3%)
Querétaro	3 (1.3%)
Nuevo León	1 (0.45%)
Otras	28 (12.6%)

### **Comorbilidades**

Se identificaron 24 pacientes (10.88%) con ERPAD y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, 185 pacientes (83.3%) con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, 83 pacientes (37.3%) con dislipidemia. Un factor de riesgo importante fue el consumo de tabaco, encontrándose en 65 pacientes (29.5%).

### **Manifestaciones extrarrenales.**

En esta cohorte, 141 pacientes tenían una o más TC de abdomen, mientras que todos contaron con al menos un US de abdomen. La manifestación extrarrenal más frecuente fueron los quistes hepáticos, seguido de las hernias umbilicales e inguinales, mientras que los menos frecuentes fueron los quistes esplénicos (Tabla 13).

<b>Tabla 13. Manifestaciones extrahepáticas de los pacientes con ERPAD del INCMNSZ</b>	
<i>Manifestación</i>	<i>Pacientes (%)</i>
Quistes hepáticos	144 (65)
Hernia umbilical	25 (11.2)
Hernia inguinal	21 (9.4)

Quistes pancreáticos	16 (7.2)
Quistes ováricos	13 (5.8)
Bronquiectasias	5 (2.2)
Quistes esplénicos	3 (1.3)

Por otro lado, destacó que únicamente 47 pacientes (21%) contaron con screening de aneurisma cerebral mediante TC y/o RMN de cráneo. De ellos, 17 fueron diagnosticados con aneurisma cerebral (36%).

### Complicaciones.

Las complicaciones observadas con mayor frecuencia en los pacientes con ERPAD a lo largo de su seguimiento institucional, fue el dolor lumbar (78%) y las complicaciones infecciosas (57%), seguidas por litiasis renal (17%). Tabla 14.

<b>Tabla 14. Complicaciones asociadas de los pacientes con ERPAD del INCMNSZ</b>	
<i>Complicación</i>	<i>Pacientes (%)</i>
Lumbalgia	173 (78)
Infección del quiste y/o infección de vías urinarias	128 (57.6)
Litiasis renal	38 (17)
Hematuria macroscópica	57 (25)
Cáncer renal	7 (3.1)

En los pacientes con litiasis renal y ERPAD (38 pacientes) los trastornos metabólicos subyacentes encontrados con mayor frecuencia fueron la hipercalcemia (13%) y la hipocitratemia (13%). Sin embargo, en 26 casos (68%), no se determinó el trastorno metabólico subyacente. Tabla 15.

<b>Tabla 15. Pacientes con litiasis renal y ERPAD del INCMNSZ</b>	
<i>Trastorno metabólico</i>	<i>Pacientes (%)</i>
Hipercalcemia	5 (13)
Hipocitratemia	5 (13)
Litiasis coraliforme	2 (5)
No determinado	26 (68.4)

### Tratamiento médico.

En esta cohorte institucional, 150 pacientes (67.5%) recibieron IECA/ARA-II para manejo de la hipertensión arterial y/o proteinuria, y 32 pacientes (14.4%) recibieron estatinas como parte del tratamiento médico. No se evaluó el consumo de vaptanos, pues en México no

se dispone de estos.

### **Desenlaces.**

Los desenlaces descritos en esta cohorte son aquellos que ocurrieron desde su ingreso hasta que el paciente recibió terapia de reemplazo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal), fallecieron o dejaron de acudir al Instituto.

#### ***Progresión rápida de la ERC en pacientes con ERPAD.***

Se definió para fines de este estudio, como paciente con progresión rápida de la ERC a aquel con una caída de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe)  $\geq 5$  mL/min/año por dos años consecutivos, o bien, una caída de  $>10$  mL/min en un año. Con base a lo anterior, 68 pacientes (60%) mostraron una progresión rápida de la ERC.

Al investigar los factores de riesgo asociados a caída de TFGe se encontró que el único factor de riesgo asociado fue el mayor tiempo de seguimiento; para los pacientes que progresan rápido una mediana de 169 meses (85-247 rango intercuartilar) en comparación de los progresores lentos con una mediana de seguimiento de 30 meses (12-96 rango intercuartilar).

#### ***Terapia de reemplazo renal (TRR).***

Al diagnóstico de ERPAD, 17 pacientes (8%) presentaban ya criterios dialíticos. Por otro lado, 94 pacientes (42%) requirieron terapia de reemplazo renal durante su seguimiento. La mediana de edad al inicio de TRR fue de 63 años. Por otro lado, 67 pacientes (43%) presentaron una TFGe  $<45$  mL/min (ERC KDIGO G3b) al momento del diagnóstico.

Los factores asociados a TFGe  $<45$  mL/min/m<sup>2</sup> al diagnóstico en el análisis univariado fueron el sexo masculino ( $p=0.01$ ) e hipertensión arterial ( $p=0.02$ ), mientras que solamente mostraron tendencia, la edad y el consumo de tabaco. En el análisis multivariado los únicos factores que mostraron asociación independiente fueron: sexo masculino (razón de momios: 2.6 IC 95% 1.27 – 5.63,  $p=0.009$ ) y la hipertensión arterial (razón de momios 2.4 IC 95% 1.2 – 9.2,  $p=0.015$ ).

#### ***Factores de riesgo asociados a inicio de diálisis.***

Los pacientes que durante el seguimiento requirieron diálisis, presentaron una media de edad menor a 36 años ( $\pm 13$ , desviación estandar) la cual fue significativamente menor que los pacientes que no progresaron a diálisis (edad 42 DS 14.1-,  $p < 0.002$ ).

La presencia de hipertensión arterial se asoció a mayor progresión a diálisis ( $p < 0.005$ ). La dislipidemia mostró tendencia a ser más frecuente en el grupo que progresó a diálisis ( $p = 0.08$ ).

La presencia de complicaciones asociadas a la enfermedad (incluyendo infecciones y hematuria macroscópica) fueron más frecuentes en el grupo que progresó a diálisis (infecciones 72 vs 51%,  $p = 0.005$ ; hematuria macroscópica 37 vs 21%,  $p = 0.01$ ).

Los pacientes que progresaron a diálisis tuvieron mayor tiempo de seguimiento en la cohorte, mediana de 111 meses (rango intercuartilar: 58-218) en comparación con los pacientes que no progresaron a diálisis con una mediana de seguimiento de 54 meses (rango intercuartilar: 12.5 a 145 meses), siendo esta comparación estadísticamente significativa  $p = 0.006$ .

#### **Trasplante renal.**

En nuestra cohorte, 52 pacientes (23.4%) se sometieron a trasplante renal. De estos, 4 trasplantes se llevaron a cabo fuera de la institución. Tabla 16.

<b>Tabla 16. Pacientes con ERPA sometidos a trasplante renal del INCMNSZ</b>	
<i>Tipo de trasplante</i>	<i>Pacientes (%)</i>
Donador fallecido	35 (67.3)
Donador vivo	17 (32.7)

#### **Seguimiento.**

Actualmente, 113 (51%) pacientes de esta cohorte mantienen un seguimiento activo en nuestro Instituto.

Se han registrado 25 defunciones (11.2%), mientras que el resto de pacientes perdieron seguimiento (84 pacientes, 38%). La causa más frecuente de muerte se muestran en la tabla 17.

<b>Tabla 17. Etiologías más frecuentes de muerte en pacientes con ERPAD del INCMNSZ</b>	
<i>Etiología</i>	<i>Pacientes (%)</i>
Sepsis	14 (56)
Cardiovascular	7 (28)
ERCT	3 (12)
Cáncer*	1 (4)

\*Un paciente murió por cáncer de páncreas.

## DISCUSIÓN

Esta cohorte institucional compuesta por 222 pacientes mexicanos es la más grande a nivel nacional hasta ahora reportada, y probablemente una de las más grandes y representativa de la enfermedad renal poliquística en Latinoamérica.

El predominio de pacientes de sexo femenino (62%) en esta cohorte institucional probablemente se encuentra relacionado a cuestiones socioculturales. La mediana de edad al diagnóstico (41 años,  $\pm 14$  desviación estandar) de la enfermedad correspondió con la edad reportada en literatura internacional.

La presencia de sobrepeso (41%) y obesidad (12.3%) en nuestra cohorte institucional con ERPAD fue más baja con respecto a la población general (sin ERPAD) adulta mexicana, que oscila alrededor de 71%.<sup>60</sup>

La mitad de los pacientes de la cohorte procedían de la Ciudad de México y Estado de México, muy probablemente en relación a la localización del Instituto. Un poco más de dos terceras partes de los pacientes de la cohorte pertenecían a nivel socioeconómico bajo-medio y sólo la tercera parte contaban con algún tipo de seguridad social, muy probablemente reflejo de las condiciones generales de la población mexicana.

La prevalencia de diabetes mellitus en esta cohorte institucional con ERPAD fue de 10.8%, la misma prevalencia reportada en la población general (sin ERPAD) mexicana de acuerdo a los datos proporcionados por ENSANUT 2016 (9.4%).<sup>61</sup> Por otro lado, más de 80% de los pacientes con ERPAD contaron con el diagnóstico de hipertensión arterial, tal como se reporta en las cohortes internacionales con esta misma frecuencia.

Es importante destacar la alta frecuencia (29%) con la que se encontró el consumo de tabaco en esta cohorte de pacientes con ERPAD, puesto que se sabe que el control de la hipertensión arterial es uno de los principales factores de progresión de la ERC.

Por otro lado, la manifestación extrarrenal más frecuente fueron los quistes hepáticos, acorde a la literatura internacional. Destacó la alta frecuencia de hernias umbilicales e inguinales en esta población, siendo alrededor del 10%.

El 20% de esta cohorte fue sujeta a tamizaje de aneurisma cerebral. Asimismo, el 36% de los pacientes a los que se les realizó tamizaje de aneurisma cerebral, se les encontró un aneurisma cerebral. Estos hallazgos muy probablemente se deban a un sesgo de selección. Para dilucidar si existe en población mexicana una mayor frecuencia de aneurisma cerebral o no, se requiere contar con una mayor cantidad de población sujeta a tamizaje.

La frecuencia de las complicaciones observadas a lo largo del seguimiento, tales como infecciones y presencia de dolor lumbar, no difirió a las reportadas en otras series. Se estima que el 15% de los pacientes con ERPAD presentan litiasis renal asociada<sup>1</sup>, en

nuestra serie fue del 17%. Los trastornos metabólicos subyacentes reportados en la literatura internacional mas frecuentes son hiperuricosuria e hipocitraturia, sin embargo, en esta cohorte fueron hipercalcia y hipocitraturia. No obstante, en casi el 70% de los casos, el trastorno no fue diagnosticado.

El tratamiento médico que los pacientes de esta cohorte fueron fundamentalmente agentes bloqueadores del eje renina angiotensina aldosterona en casi el 70% de los casos, ya sea por motivo de hipertensión arterial y/o proteinuria.

De acuerdo a la definición propuesta para fines de este estudio, la progresión rápida de la ERC ocurrió en 68 pacientes (60%) de esta cohorte. El único factor de riesgo asociado fue el mayor tiempo de seguimiento; para los pacientes que progresan rápido una mediana de 169 meses (85-247 rango intercuartilar) en comparación de los progresores lentos con una mediana de seguimiento de 30 meses (12-96 rango intercuartilar). En esta cohorte, no se encontró a la dislipidemia como factor asociado a la progresión de la ERC.<sup>62</sup>

En esta cohorte, al diagnóstico de ERPAD, 8% de los casos tenían criterios dialíticos. En una serie de 208 pacientes de la India recientemente publicado<sup>63</sup>, 7.2% de la población requirió diálisis al diagnóstico de la enfermedad. Por otro lado, en esta misma cohorte de la India, el 9.6% de los pacientes desarrollaron ERCT durante un período de seguimiento de 6 años. En esta cohorte institucional, el 42% de los pacientes desarrolló ERCT durante un seguimiento considerablemente más prolongado (29 años). En Latinoamérica, no existe alguna cohorte que permita una comparación. La mediana de edad al inicio de TRR no fue diferente a la reportada en otras cohortes (63 años).

Por otro lado, en esta serie, destacó que el 43% de los pacientes con ERPAD presentaron una TFGe  $\leq 45$  mL/min (ERC KDIGO G3b) al momento del diagnóstico, denotando un diagnóstico tardío de la enfermedad.

Se encontraron como factores asociados a una TFGe  $\leq 45$  mL/min/m<sup>2</sup> al diagnóstico de la enfermedad de manera independiente, el sexo masculino y la hipertensión arterial. El sexo no tiene una explicación del todo clara hasta el momento, sin embargo, ha sido un hallazgo recurrente en diversas cohortes. La hipertensión arterial, a diferencia, es un factor de progresión bien reconocido en la ERC.

En nuestra cohorte, el 23.4% de los pacientes se sometieron a trasplante renal, predominantemente de donador fallecido (67%), probablemente relacionado a la naturaleza hereditaria de esta enfermedad. Será motivo de otro estudio, estudiar los desenlaces de la ERPAD en pacientes trasplantados.

La mitad de los pacientes con ERPAD del Instituto mantienen un seguimiento activo. Lo anterior, puede permitir el enrolamiento de estos pacientes en estudios de investigación, entre otros.

Si bien solo se tiene un registro del 11% de defunciones, se estima que esta cifra se encuentra infradiagnosticada en aquellos pacientes que perdieron seguimiento institucional. La causa más frecuente de muerte en los pacientes de los cuales se tiene registro, fue infecciosa (56%) seguida de la muerte cardiovascular (28%).

## CONCLUSIONES

Esta cohorte institucional es la más grande a nivel nacional hasta ahora reportada, y probablemente una de las más grandes y representativa de la enfermedad renal poliquística en Latinoamérica.

Se requiere realizar un mejor tamizaje de aneurisma en población latina para determinar si existiera en esta población una mayor frecuencia a la reportada en otras cohortes.

Por otro lado, destacó la presencia de ERC avanzada (TFGe  $\leq 45$  mL/min) en casi la mitad de los pacientes al momento del diagnóstico de ERPAD, así como la alta frecuencia de progresión rápida de la ERC. Se identificaron como factores asociados de manera independiente al sexo masculino y a la hipertensión arterial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chebib FT, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(5): 792-810.
2. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt K, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2015;88(1):17-27.
3. Ong AC, Devuyst O, Knebelmann B, Walz G. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: the changing face of clinical management. *Lancet* 2015; 385 (9981): 1993-2002.
4. Mao Z, Xie G, Ong AC. Metabolic abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Feb;30(2):197-203.
5. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al; ERA-EDTA Registry; EuroCYST Consortium; WGIKD. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival—an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(suppl 4):iv15-iv25.
6. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Chen JM, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(6):1006-1013.
7. Harris PC, Hopp K. The mutation, a key determinant of phenotype in ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(6): 868-870
8. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 2002; 30: 259–69.
9. Harris PC, Torres VE. Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *J Clin Invest.* 2014;124(6):2315-2324.
10. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int* 2005; 67: 1234–47.
11. Chapin HC, Caplan MJ. The cell biology of polycystic kidney disease. *J Cell Biol* 2010; 191: 701–10.
12. Grantham JJ, Mulamalla S, Swenson-Fields KI. Why kidneys fail in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011 Aug 23;7(10):556-66.
13. Grantham JJ. Pathogenesis of renal cyst expansion: opportunities for therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 210–18.
14. Kim E, Walz G. Sensitive cilia set up the kidney. *Nat Med* 2007; 13: 1409–11.
15. Grantham JJ, Mulamalla S, Swenson-Fields KI. Why kidneys fail in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011 Aug 23;7(10):556-66.
16. Antignac C, Calvet JP, Germino GG, et al. The future of polycystic kidney disease research, as seen by the 12 Kaplan Awardees. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(9):2081-2095.
17. Chebib FT, Sussman CR, Wang X, et al. Vasopressin and disruption of calcium signaling in polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11:451-464.

18. Schrier RW. Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20, 1888–1893.
19. Happé H, Peters DJ. Translational research in ADPKD: lessons from animal models. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(10):587-601.
20. Torres VE, Harris PC. Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(1):18-32.
21. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369: 1287–301
22. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):479-486.
23. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(1):160-172.
24. Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, et al. Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(3):640-647.
25. Pei Y, Hwang YH, Conklin J, et al. Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(3):746-753.
26. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(1):160-172.
27. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al, and the CRISP Investigators. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2122–30.
28. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008;359:1477-85.
29. Kurschat CE, Müller RU, Franke M, Maintz D, et al. An approach to cystic kidney diseases: the clinician's view. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Dec;10(12):687-99.
30. Ecker T. Cardiovascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Curr Hypertens Rev*. 2013;9(1):2-11.
31. Schrier RS, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2255-2266.
32. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2267-2276.
33. Ecker T, Schrier R. Cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol*. 2009; 5, 221–228.
34. Qian Q, Li A, King BF, et al. Clinical profile of autosomal dominant polycystic liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 164–171.
35. Abu-Wasel B, Walsh C, Keough V, et al. Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2013;19(35): 5775-5786.
36. Gabow P, Johnson A, Kaehny W, Manco-Johnson M, Duley I, Everson G. Risk factors

- for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1990; 11: 1033–37.
37. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; 362: 103–10.
  38. Belz MM, Fick-Brosnahan GM, Hughes RL, et al. Recurrence of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 63: 1824–30.
  39. Gibbs GF, Huston J, Qian Q, et al. Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1621–27.
  40. Brown RD Jr, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):393-404.
  41. Xu HW, Yu SQ, Mei CL, et al. Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke*. 2011;42(1):204-206.
  42. Luciano RL, Dahl NK. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(2):247-254.
  43. Patch C, Charlton J, Roderick PJ, et al. Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a population-based study. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(6):856-862.
  44. Higashihara E, Nutahara K, Tanbo M, et al. Does increased water intake prevent disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (9): 1710.
  45. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:2255-66.
  46. Torres VE, Chapman AB, Devuyt O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-18.
  47. Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66: 1561–69.
  48. Bajwa ZH, Gupta S, Warfi eld CA, Steinman TI. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001; 60: 1631–44.
  49. Mufti UB, Nalagatla SK. Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Endourol*. 2010;24(10):1557-1561.
  50. Rozanski J, Kozłowska I, Myslak M, et al. Pretransplant nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplant Proc* 2005; 37: 666–68.
  51. Suwabe T, Ubara Y, Sumida K, et al. Clinical features of cyst infection and hemorrhage in ADPKD: new diagnostic criteria. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(6):892-902.
  52. Jilg CA, Drendel V, Bacher J, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence of renal neoplasias in surgical kidney specimens. *Nephron Clin Pract*. 2013;123 (1-2):13-21.
  53. Orskov B, Sorensen VR, Feldt-Rasmussen B, et al. Changes in causes of death and

- risk of cancer in Danish patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(4):1607-1613.
54. Eisenberger T, Decker C, Hiersche M, et al. An efficient and comprehensive strategy for genetic diagnostics of polycystic kidney disease. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116680.
  55. Rossetti S, Hopp K, Sikkink RA, et al. Identification of gene mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease through targeted resequencing. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(5):915-933.
  56. Tan AY, Michael A, Liu G, et al. Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease using nextgeneration sequencing. *J Mol Diagn*. 2014;16(2):216-228.
  57. Kanaan N, Devuyst O, Pirson Y. Renal transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Aug;10(8):455-65.
  58. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3: 1-150.
  59. Análisis de las características sociodemográficas de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal: diferencias en un periodo de seis años. *Salud publica Mex* 2011; 53 suppl 4:S506-S515.
  60. Hernández M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016: Resultados ponderados. Instituto Nacional de Salud Pública. 14 de diciembre 2016.
  61. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Informe Final de Resultados. [http://oment.uanl.mx/wp-content/uploads/2016/12/ensanut\\_mc\\_2016-310oct.pdf](http://oment.uanl.mx/wp-content/uploads/2016/12/ensanut_mc_2016-310oct.pdf)
  62. Correa-Rotter R, et al. Factores clínicos y de laboratorio relacionados con progresión a enfermedad renal. *Rev Invest 368 Clin* 2009; 61 (5): 364-370
  63. Vikrant S, Parashar A. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Study of clinical characteristics in an Indian population. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017 Jan-Feb;28(1):115-124.