

SEÑALIZACIÓN CELULAR DE ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES: Revisión de la poliquistosis renal

Baute Ávila Diana Carolina ¹, Buelvas Ardila², Liana Luz, Castellar Arévalo Adriana³

¹Universidad Simón Bolívar; diana.baute@unisimon.edu.co

²Universidad Simón Bolívar; liana.buelvas@unisimon.edu.co

³Universidad Simón Bolívar; adriana.castellar@unisimon.edu.co

RESUMEN

La poliquistosis renal es una enfermedad genética que afecta a más de 13 millones de personas a nivel mundial, siguiendo el patrón de herencia mendeliano al transmitirse de forma autosómica dominante o autosómica recesiva, por mutaciones en los genes PKD1, PKD2, PKHD1, donde los dos primeros genes mencionados codifican para las proteínas policistinas 1 y 2 y el tercer gen mencionado codifica para la proteína fibrocistina. Esta patología se caracteriza por la presencia de quistes renales unilaterales o bilaterales que van reemplazando el parénquima renal, además de evolucionar hasta el punto de ocasionar una insuficiencia renal con requerimiento de terapia de remplazo renal, inclusive se estima que un 8% a un 10% de los pacientes que reciben diálisis es causa de la poliquistosis renal que avanza hasta ocasionar una insuficiencia renal terminal, generando una gran carga al sistema de salud, así como un gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes.

Objetivo: Por lo que esta revisión tiene como objeto de estudio identificar la influencia de las vías de señalización celular en la poliquistosis renal

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre la señalización celular de la poliquistosis renal, así como de otros apartados importantes para su mayor comprensión, en especial su base genética, dentro de la revisión de la literatura se utilizaron estudios publicados desde el 2010 al 2020, de los cuales fueron tomados en las bases de datos del sciencedirect, Clinical key, PUBMED, revistas virtuales y Scielo, con los siguientes términos enfermedad poliquística renal, poliquistosis renal autosómica dominante, poliquistosis renal autosómica recesiva.

Resultados: De los artículos seleccionados, se escogieron los siguientes datos para su análisis: año de la publicación, características genéticas de las presentaciones de la enfermedad renal poliquística, fisiopatología y genes implicados, manifestaciones y diagnóstico. De este modo se examinaron 50 artículos de los cuales se tomaron 30 para esta revisión.

Conclusión: Al ser una enfermedad genética, donde se afectan genes como el PKD1, PKD2 y PKHD1, que en condiciones normales codifican las proteínas policistinas y fibrocistina, que están presentes en los cilios primarios, se va a desencadenar alteraciones en las vías moleculares y metabólicas que promueven a la poliquistosis renal, que de forma general lo que hacen es aumentar la liberación de calcio intracelular y los niveles de AMPc, habiendo un aumento de calcio intracelular que estimula la señalización por MAPK/ERK (Ras-Raf- MEK-ERK) para la proliferación celular en el epitelio renal, donde se evidencian los cambios.

PALABRAS CLAVES: Riñón poliúístico autosómica dominante, riñón poliúístico autosómico recesivo.

ABSTRAC

Polycystic kidney disease is a genetic disease that affects more than 13 million people worldwide, following the Mendelian inheritance pattern by being transmitted in an autosomal dominant or autosomal recessive manner, due to mutations in the PKD1, PKD2, PKHD1 genes, where both The first mentioned genes code for the polycystin proteins 1 and 2 and the third mentioned gene codes for the fibrocystin protein. This pathology is characterized by the presence of unilateral or bilateral renal cysts that are replacing the renal parenchyma, in addition to evolving to the point of causing renal failure requiring renal replacement therapy, including an estimated 8% to 10% of patients receiving dialysis is the cause of polycystic kidney disease that progressed to end-stage renal failure, generating a great burden on the health system, as well as a great impact on the quality of life of these patients.

Objective: Therefore, this review aims to identify the influence of cell signaling pathways in polycystic kidney disease.

Methods: A bibliographic search was carried out on the cellular signaling of polycystic kidney disease, as well as other important sections for its greater understanding, especially its genetic basis, within the literature review studies published from 2010 to 2020 were used, of the which were taken from the databases of sciencedirect, Clinical key, PUBMED, virtual magazines and Scielo, with the following terms polycystic kidney disease, autosomal polycystic kidney disease dominate, autosomal recessive polycystic kidney disease.

Results: From the selected articles, the following data were chosen for analysis: year of publication, genetic characteristics of the presentations of polycystic kidney disease, pathophysiology and genes involved, manifestations and diagnosis. In this way, 50 articles were examined, of which 30 were taken for this review.

Conclusion: Being a genetic disease, where genes such as PKD1, PKD2 and PKHD1 are affected, which in normal conditions encode the polycystin and fibrocystin proteins, which are present in the primary cilia, it will trigger alterations in the molecular and metabolic pathways that promote to polycystic kidney disease, which generally increases intracellular calcium release and cAMP levels, with an increase in intracellular calcium that stimulates MAPK / ERK (Ras-Raf-MEK-ERK) signaling for the cell proliferation in the renal epithelium, where the changes are evident.

KEY WORDS: Autosomal dominant polycystic kidney, autosomal recessive polycystic kidney.

La poliquistosis renal (PKD) es una enfermedad genética que se hereda de forma autosómica dominante o autosómica recesiva, que responde al patrón mendeliano con mutaciones en genes puntuales, explicando así la alteración fenotípica, conocida como la enfermedad renal hereditaria más frecuente, caracterizada por la presencia de varios quistes renales bilaterales que pueden progresar a enfermedad renal crónica, es decir, hay un desarrollo progresivo de los quistes renales, estos quistes se originan como dilataciones focales de los túbulos renales, perdiendo posteriormente la conexión con los mismo, que en etapas iniciales, el parénquima renal no presenta muchas alteraciones, pero que en etapas terminales, las alteraciones son significativamente notorias, donde los riñones son muy grandes con muchos quistes llenos de líquido. Es muy importante detectar a estos pacientes que presentan clínica y alteración en laboratorios para hacer un diagnóstico oportuno, para que no evolucione hasta una insuficiencia renal (1).

Hace más de 300 años se identificó la enfermedad renal poliquística y en ese momento fue determinada como una enfermedad incurable y rara, pero en el transcurso de los años cada vez fue siendo más frecuente, descubriendo así mejores estrategias para su manejo, brindando esperanzas de una mejor calidad de vida, pero fue en la década de los 90 donde los conocimientos de esta enfermedad se incrementaron gracias a la identificación de los genes PKD1 Y PKD2, sin embargo en la actualidad no se cuenta

con un consenso aun sobre el diagnóstico y tratamiento para esta enfermedad, por lo tanto su manejo varía ampliamente en cada país (2).

La enfermedad poliquística renal afecta a más de 13 millones de personas a nivel mundial, tiene una prevalencia aproximadamente de 1-4 entre 400 a 1000 individuos y se estima que por cada 800 individuos de la población global hay un portador del gen, alrededor del 7 al 10% evolucionan hasta una insuficiencia renal en estadios 5, requiriendo terapia de remplazo renal y casi siempre son los que cursan con la variación dominante. Los pacientes que evolucionan a una enfermedad renal crónica (ERC) con estadio 5 tienen una incidencia de 8,7 y 6,9 casos por millón de personas por año en los Estados Unidos y de 7,8 y 6,0 por millón de población en Europa (3). Afecta a ambos sexos pero tiene un ligero predominio con el sexo masculino, además de ser considerado los de peor pronóstico ya que se asocia con diagnósticos más tardíos, por otro lado la literatura registra que se presenta en todas la razas, pero que en ciertas investigaciones reportan una prevalencia de 1/544 en blancos y poco encontrada en la población de raza negra. Para ambas, tanto la dominante como la recesiva los diagnósticos generalmente se detectan en etapas avanzadas, siendo una problemática latente y un problema de salud pública por sus diferentes comorbilidades ya que la clínica al inicio pasa desapercibida (4).

Hay dos tipos de enfermedad renal poliquística, está la dominante y la recesiva, es por eso que es una enfermedad genéticamente heterogénea, donde ambos tipos de la enfermedad renal poliquística tiene diferentes escenarios, mientras que la dominante es más común y se presenta en edades tardías con un mayor número de quistes, además de ser quistes más grandes, la recesiva comienza a edades más tempranas con una menor cantidad de quistes el parénquima renal (5). En esta misma línea en el tipo de herencia dominante se encuentran diferencias generales de acuerdo a la mutación el gen, por ejemplo, los pacientes con mutaciones en el gen PKD2 presentan una enfermedad más leve y con menos quistes renales junto con una aparición más tardía de la hipertensión arterial y de enfermedad renal crónica, sumándose una mayor supervivencia con mejor calidad de vida en comparación a los que son afectados por el

gen PKD1 (6). A continuación se describirá en que consiste cada una, así como la señalización celular de cada tipo de la poliquistosis renal.

Poliquistosis renal autosómica dominante (PQRDA)

En la actualidad se conoce de dos genes que participan en el desarrollo de la enfermedad autosómica dominante que son el gen **PKD1** y el gen **PKD2**, localizados en el brazo corto del cromosoma 16 (16p 13.3) y el brazo largo del cromosoma 4 (4q 21-23) respectivamente, descubierto el gen PKD1 en 1994 y el gen PKD2 descubierto en 1996, explicando de esta forma la variabilidad fenotípica, donde la intensidad o gravedad de la enfermedad dependerá del locus afectado, es decir, si es el gen PKD1 o el PKD2 (7). La poliquistosis renal autosómica dominante en un 85% es a causa de la mutación en el gen PKD1, mientras que en un 15% se debe a mutaciones en el gen PKD2 (8).

También se conoce que las proteínas para las que codifican estos genes son las Poliquistinas 1 (PC1) y 2 (PC2), donde la PC1 es una glicoproteína de membrana relacionada con la interacción intercelular y con la matriz intercelular y la PC2 es un canal de calcio, donde ambas proteínas se localizan en los cilios primarios, presentes en casi todas las células del organismo, por lo que hoy en día estas enfermedades que afectan estos cilios se llaman ciliopatías. La función de la policistina 1 se ha referido en la literatura como una activadora de la cascada de señalización de la janus kinasa2/STAT3, NFAT y NF-Kb, mientras que la función de la policistina 2 funciona como transportadora de calcio no selectivo, actuando a su vez como mecano-sensor de flujo y aumenta la liberación de calcio intracelular y los niveles de AMPc, habiendo un aumento de calcio intracelular que estimula la señalización por MAPK/ERK para la proliferación celular en el epitelio renal (9).

Estas poliquistinas se encargan de inhibir la cistogénesis de forma dosis dependiente y esto ocurre cuando las concentraciones de ambas poliquistinas caen por debajo del umbral, además es importante mencionar que la interacción de PC1 y PC2 es determinante en la maduración de la PC1 de su estabilidad y del tráfico de señales hacia el cilio primario y la pérdida de estas poliquistinas se relaciona con niveles bajos de las concentraciones de calcio intracelular, ocasionado un aumento en la actividad de la adenilciclase, reducción de la actividad de la fosfodiesterasa-1 e incremento de la

concentración de AMPc y con ello aumento de la cistogénesis a través de vías de proliferación y secreción (2).

También se ha registrado una sobreexpresión de los receptores V2 de vasopresina y de los receptores del factor de crecimiento endotelial, haciendo que se incremente las concentraciones de AMPc por el incremento de los receptores V2 de vasopresina, mientras que en específico los factores de crecimiento endotelial ErbB1 y ErbB2 en la región apical van a estimular la cadena de señalización MAPK/ERK, de tal forma que llega el punto donde el epitelio quístico ha perdido su heterocigosidad para entrar en un estado de proliferación persistente e indiferenciado que genera que la pared del túbulo se expanda en forma de bolsillo (9).

De esta forma los quistes van a seguir aumentando de tamaño en consecuencia a la desregulada producción del canal del calcio y la proliferación progresiva del epitelio mural que reemplaza la totalidad de las células nativas al inducir apoptosis y en cuanto al contenido de los quistes que es un líquido se produce por el aumento es la expresión del canal de cloro (CFTR: *cystic fibrosis transmembranal conductance regulator*) que comienza a sobreexpresarse en la membrana apical por el incremento en el AMPc

Aunque ha pasado mucho tiempo desde que se identificó los genes PKD1 y PKD2, en el día de hoy no se tiene un conocimiento claro en cuáles son las vías y los mecanismos por los que la PC1 y PC2 regulan el diámetro luminal, es por eso que las investigaciones en relación a esta patología siguen siendo vigentes (10).

Es una enfermedad monogénica, que afecta a ambos sexos por tener alteraciones en cualquiera de los pares de cromosomas del 1 al 22, que al estar presente la mutación en un alelo es suficiente para que se manifiesta la enfermedad, su transmisión es de padres a hijos (vertical) con una probabilidad de riesgo del 50% de que los hijos presenten la enfermedad, pero alrededor de un 10% de los casos son mutación de novo, es decir, donde no hay antecedentes familiares de la enfermedad. Se ha descrito en todos los grupos étnicos y raciales, tiene una incidencia de 1 cada 1000 individuos y con una prevalencia de 1 cada 800 a 1000 personas (11) y se caracteriza por el desarrollo progresivo de los quistes renales que suelen progresar a una insuficiencia renal crónica terminal.

Además del número y crecimiento de los quistes en los riñones, por ende causan un agrandamiento progresivo del riñón, asociado a dolor, hipertensión arterial, episodios de hemorragias quísticas, hematuria macroscópica, proteinuria o albuminuria, plenitud abdominal, infecciones en los quistes, afectando notoriamente la calidad de vida, pero sucede que el organismo siempre busca la manera de compensar lo que está sucediendo y sin duda alguna esta enfermedad no es la excepción, ya que durante décadas se presenta una hiperfiltración compensadora en los glomérulos supervivientes manteniendo así la función renal en rangos normales (12).

Ya cuando se presenta una destrucción continúa del parénquima pulmonar y la función renal está muy comprometida, además de que la función compensadora ya no es suficiente, sobreviene la enfermedad renal crónica y no siendo suficiente con esto, también cursa con afectaciones sistémicas, afectando a otros órganos por ejemplo originando hepatomegalia masiva, aneurisma intracraneal, otras manifestaciones como hematuria, litiasis, hipertensión arterial, poliquistosis hepática, divertículos en el colon y otros órganos y anomalías valvulares cardíacas (13).

Se presume que los factores de crecimiento podrían estar implicados en este desarrollo anómalo del epitelio tubular, ya que además estas alteraciones también se presentan en hígado, páncreas y el bazo (1). En cuanto al gen PKD1, en los últimos años se identificó un defecto alélico en el gen PKD1 con mutaciones no truncadas por lo que está en específico es menos grave en comparación a las mutaciones truncadas que representan el 65% de las mutaciones del PKD1 (14).

Poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR)

Es causada por una mutación en el gen **PKHD1**, que codifica la proteína fibrocistina, localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.23), esta forma de herencia autosómica recesiva, comienza intraútero, provocando incluso la muerte en periodo peri o neonatal ya sea por la enfermedad renal o porque tengas malformaciones asociadas (13). Es menos frecuente en comparación a la autosómica dominante, afectando de 1 a 20.000/40.000 nacidos vivos.

La fibrocistina también está relacionado a los cilios primarios, además de actuar de forma similar a la policistina 2 al ser mecano-sensor y por otro lado también se involucra en el contacto citoesquelético de célula-célula y célula-matriz. Esta fibrocistina va a estar localizada principalmente en la porción apical de las células tubulares epiteliales renales y se van a seguir distribuyendo en los conductos colectores tanto corticales como medulares y en la porción ascendente del asa de Henle, esto sucede en condiciones normales, pero cuando comienza a modificarse por las alteraciones que se van desarrollando se va a formar una dilatación de los túbulos colectores, creándose así quistes pequeños que incrementan el tamaño renal, con la característica que los quistes mantienen su comunicación con el túbulo y aumentan de tamaño a causa de las aquaporinas 2 y como esto afecta no solamente el epitelio renal, la expresión en el epitelio de otros órganos lleva a que la mutación altere la función del intestino, de las vías biliares, intestino y conductos pancreáticos (9).

Manifestaciones clínicas

Se ha registrado que los síntomas son inespecíficos en las fases iniciales, debido a esto cuando se es detectada, lo más probable es que este ya en estadios avanzados de la enfermedad o posiblemente en una insuficiencia renal. Generalmente los síntomas comienzan a manifestarse desde la tercera o cuarta década de la vida y debe sospecharse en todo paciente que tenga antecedentes familiares de enfermedad renal con una clínica de dolor lumbar o abdominal en presencia de masa, hematuria, hipertensión arterial o insuficiencia renal, aunque los antecedentes familiares se estima que de un 10 a un 15% no está presente, por lo que son mutaciones de novo o mosaicismo (15), además que la presencia de riñones quísticos aumentados de tamaño, disminución del filtrado glomerular, quistes hepáticos e hipertensión es altamente sugestivo de poliquistosis renal autosómica dominante (13).

Se caracteriza por ser una enfermedad monogénica y multisistémicas con la especialidad de manifestarse tanto de forma renal como extrarenales, al presentarse quistes en otros órganos como en el hígado, bazo, vesículas seminales, ovarios y trastornos cardiovasculares (anomalías valvulares cardiacas), gastrointestinales (hernias

abdominales, colecistolitiasis y enfermedad diverticular) y musculoesquelético). Los síntomas con los que cursan los pacientes son: (16)

- Dolor
- Deterioro de la función renal
- Hipertensión arterial
- Episodios de hemorragias quísticas
- Hematuria macroscópica
- Proteinuria o albuminuria
- Plenitud abdominal
- Evolución a insuficiencia renal

La hipertensión es considerada en la poliquistosis renal como un factor muy importante ya que influye en la progresión de la enfermedad, ocurriendo en un 70% de los pacientes y generalmente esta se manifiesta antes de que haya afectación de la función renal, mientras que la morbimortalidad cardiovascular es la principal causa de muerte, siendo la enfermedad valvular cardíaca la que más frecuente se desarrolla, con descripciones de prolapso mitral en hasta el 25% de los casos (17). Se ha indagado sobre el papel que tiene el sistema renina-angiotensina-aldosterona en la patogenia de la hipertensión en pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante y se presume que esta activación de este sistema ayuda a promover el crecimiento de los quistes en el parénquima renal a través de los efectos mitogénicos, sin embargo no se tiene mucha certeza sobre esto, por lo que sigue siendo objeto de investigación (18).

La presentación más frecuente de la poliquistosis recesiva es una nefromegalia grave, insuficiencia renal progresiva, poliuria, polidipsia, riesgo de deshidratación, hipertensión arterial precoz y de difícil control que puede asociarse con hipertrofia miocárdica e insuficiencia cardíaca congestiva, las manifestaciones más comunes son infecciones urinarias recurrentes, retraso del crecimiento, y acidificación de la orina que contribuye a nefrocalcinosis (19).

También es importante mencionar que hay ciertos factores que determinan la progresión a una enfermedad renal crónica y son: genético, volumen renal e hipertensión arterial,

otros factores que también contribuyen a detectar la progresión de la enfermedad, quizás no con tanto rigor como los mencionados principalmente son la aparición y grado de proteinuria, hipertrofia del ventrículo izquierdo, niveles bajos de colesterol HDL e incapacidad de concentración urinaria (13).

Diagnóstico

Para hacer el diagnóstico de la **poliquistosis renal autosómica dominante**, la ecografía abdominal es la prueba diagnóstica más utilizada en la atención primaria, así como también es utilizada para analizar el seguimiento de estos pacientes y el cribado de los familiares con enfermedad conocida (20). En los casos de novo el diagnóstico se basa en la clínica que presente el paciente, pero en varias ocasiones se necesita un estudio genético, en especial en las fases iniciales de la enfermedad por la inespecificidad de los síntomas en estas etapas, mientras que en los pacientes con antecedentes familiares, con clínica y criterios ecográficos, no es necesario un estudio genético (21).

Como se mencionó anteriormente, el organismo siempre busca la forma de compensar lo que está sucediendo y es por eso que puede pasar décadas y el paciente no manifestar ninguna sintomatología ya que la función renal en medida esta normal, por lo que es indicativo para hacer el diagnóstico el volumen renal total (TKV) en relación con la edad ya que se observa un aumento significativo con un promedio del 5 al 6% por año, además es considerada como una estimación precisa de la cantidad de quistes renales y brinda al personal médico el hecho de poder identificar la progresión de la enfermedad. La TKV se puede medir a través de estudios de imagen como ecografía, tomografía computarizada, y resonancia magnética y se hace mediante el cálculo de una ecuación elipsoide basada en la longitud, ancho y profundidad del riñón (22).

No obstante se ha mencionado que la prueba de imagen de elección es la ecografía, sin embargo la resonancia magnética y la tomografía computarizada son opciones que se pueden considerar, donde se pueden usar los criterios ecográficos de referencia cuando los quistes sean mayor o iguales a 1 cm de diámetro, con la ventaja de que ambos estudios se puede visualizar los quistes que son más pequeños o que haya variaciones de los mismos (23), por ejemplo con la resonancia magnética si se encuentra menos de

cinco quistes renales es suficiente para descartar la enfermedad (24). En cuanto a estudios más avanzados y sofisticados, los exámenes moleculares en la actualidad para el diagnóstico de esta enfermedad es posible, donde se hace una detección directa de las mutaciones en la secuencia de los genes PKD1 y PKD2, pero solo los centros especializados pueden contar con él, además de que es muy costoso y está más indicada en los pacientes con casos de insuficiencia renal atípica o hallazgos de imagen equivocada (25).

En la poliquistosis renal autosómica dominante, el examen de elección es la ecografía, junto con los criterios de Ravine modificados que relaciona el número de quistes con la edad del paciente, por lo que hay unos criterios con el fin de diagnosticar la PQRAD y son los siguientes (13):

Al menos uno de los siguientes criterios en presencia de un antecedente familiar de PQRAD:

- Criterios ecográficos de Ravine modificados en pacientes con factores de riesgos
- Presencia de quistes renales en un número mayor o igual a tres, en uno o ambos riñones en pacientes con edades de 15 a 39 años con genotipo desconocido.
- Presencia de dos quistes renales o más por riñón en personas entre 40 y 59 años.
- Presencia de cuatro quistes o más por riñón en personas de 60 años o más.
- Detección de mutación en el gen PKD1 o PKD2 mediante análisis secuencial o diagnóstico genético basado en análisis de ligamiento.

En ausencia de antecedentes familiares de PQRAD

- Presencia de más de diez quistes por riñón en ausencia de otras manifestaciones que sugieran otra enfermedad quística.
- Hallazgo de una mutación en PKD1 o PKD2 en un análisis secuencial.

Se debe tener siempre presente que un diagnóstico rápido y oportuno brinda un mejor pronóstico debido a que se hace un control estricto con el fin de retardar la evolución a un cuadro de insuficiencia renal.

En cuanto al diagnóstico de los pacientes con **poliquistosis renal autosómica recesiva**, este puede ser realizado en el periodo intrauterino o en su defecto en el periodo neonatal hasta en los primeros meses de vida a través de la ecografía renal donde se puede observar un aumento en el tamaño renal, otro hallazgo que se puede encontrar en estos casos es el oligohidramnios y debido al bajo gasto urinario fetal puede ocasionar hipoplasia pulmonar y anomalías en extremidades, de hecho debido a la hipoplasia pulmonar un 30% de los neonatos afectados fallecen por una insuficiencia respiratoria. También tiene manifestaciones extrarenales, en especial cursa con hepatomegalia y dilatación de los ductos biliares intrahepáticos, además de fibrosis hepática, pero que al momento de hacer el diagnóstico posiblemente no se encuentre hallazgos clínicos o de laboratorio que lo indiquen, a pesar de que la fibrosis está presente desde el nacimiento.

Se cuenta con criterios para hacer el diagnóstico clínico de la poliquistosis renal autosómica recesiva, que se basa en hallazgos ecográficos y uno o más signos (26):

Hallazgos ecográficos típicos en la imagen renal

➤ **En la infancia:**

- Riñones que tengan un aumento de tamaño, ecogénicos con pobre diferenciación corticomedular.
- Rosetas focales: A apariencia macroscópica de los túbulos quísticos, orientados radialmente.

➤ **Niñez y juventud:**

- Riñones grandes y ecogénicos
- Macroquistes típicos

Uno o más de los siguientes:

- Antecedente familiar (Hermano(a))
- Padres consanguíneos
- Ausencia de quistes renales en los dos padres demostrados por ecografía renal
- Signos clínicos o de laboratorio de fibrosis hepática
- Anomalía en el desarrollo ductal hepático, demostrado por patología

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es reducir la progresión de la enfermedad a través del control de la hipertensión arterial y de la insuficiencia renal, para preservar la función renal, mejorando así el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes (1). También es muy importante tener un control sobre los factores de riesgos cardiovasculares como las medidas higiénico-dietéticas como la dieta baja en sal y proteínas, hacer actividad física, no fumar y seguimiento de la presión arterial. Además es preciso recordar que los pacientes cuando son diagnosticados ya se encuentran en estadios avanzados, por lo que el tratamiento debe ser más especializado, sin embargo el tratamiento es paliativo, ya que consiste en reducir la progresión de la enfermedad a través del control de la presión arterial y la insuficiencia renal, como se había mencionado, de ahí la importancia de diagnosticar y tratar cuando el parénquima renal está relativamente más conservado.

El tratamiento clásico de la forma dominante se basa en una adecuada hidratación, ingesta diaria de proteínas, con dieta baja en fosforo, corregir la acidosis metabólica, control de la presión arterial y el colesterol y tratar las infecciones en caso de que se presente, en cuanto al fármaco utilizado que se presume que atenúa el aumento del tamaño de los quistes y relentece la progresión a una insuficiencia renal terminal es el Tolvaptan, un antagonista de los receptores V2 de la vasopresina (27).

Se estima que la mitad de esta población con poliquistosis renal progresa hacia una insuficiencia renal terminal, siendo la tercera causa de insuficiencia renal terminal, llevando a alternativas terapéutica como la diálisis y el trasplante renal, siendo aproximadamente del 8 al 10% de los pacientes que reciben diálisis, pacientes con afectación de la poliquistosis renal autosómica dominante (PRAD), lo que genera un gran impacto tanto económico como social (28). Los pacientes con mutaciones en el gen PKD1 tienen a requerir diálisis más temprano aproximadamente a los 54 años, en comparación a los que tienen mutación en el PKD2 que aproximadamente requieren diálisis en una edad media de 74 años (29), por ejemplo en Estados Unidos la poliquistosis renal autosómica dominante es la responsable de uno de cada veinte casos de enfermedad renal en etapa terminal, con requerimiento de terapia de reemplazo renal (30).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Babiano M, Rodríguez A. Un paciente con poliquistosis renal. *Rev Clínica Med Fam* [Internet]. 2016;9(3):224–7. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v9n3/paciente1.pdf>
2. Rodriguez J, Torra R. Documento de consenso de poliquistosis renal autosómica dominante. *Nefrol al día* [Internet]. 2020;3(4):1–15. Available from: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-poliquistosis-renal-autosomica-dominante-321>
3. Alves EF, ernand., Tsuneto LT, ami., Peloso SM, aris., Torres PR, obert. A, Otto GL, ui. G, Silva AA, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in hemodialysis patients in southern Brazil. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2014;36(1):18–25. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002014000100018
4. Gómez PF, García-Cosmes P, Becerra LC, Romo JMT. Análisis clínico de una población con poliquistosis renal autosómica dominante. *Nefrología* [Internet]. 2010;30(1):87–94. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952010000100011
5. Paul BM, Consugar MB, Ryan Lee M, Sundsbak JL, Heyer CM, Rossetti S, et al. Evidence of a third ADPKD locus is not supported by re-analysis of designated PKD3 families. *Kidney Int* [Internet]. 2014;85(2):383–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.227>
6. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt K-U, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* [Internet]. 2015 Jul;88(1):17–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.59>
7. Harris PC, Hopp K. The Mutation, a Key Determinant of Phenotype in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2013 Jun;24(6):868–70. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2013040417>
8. Martínez V, Comas J, Arcos E, Díaz JM, Muray S, Cabezuelo J, et al. Renal replacement therapy in ADPKD patients: a 25-year survey based on the Catalan

- registry. BMC Nephrol [Internet]. 2013 Dec 5;14(1):186. Available from: <http://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2369-14-186>
9. Montaña A, Patiño N, Larrate C, Zambrano FA, Martínez J, Lozano H, et al. Actualización en enfermedad renal poliquística. Rev la Fac Med [Internet]. 2018 Jan 1;66(1):107–16. Available from: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/60760>
 10. Menezes LF, Zhou F, Patterson AD, Piontek KB, Krausz KW, Gonzalez FJ, et al. Network Analysis of a Pkd1-Mouse Model of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Identifies HNF4 α as a Disease Modifier. Beier DR, editor. PLoS Genet [Internet]. 2012 Nov 29;8(11):e1003053. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1003053>
 11. Herrera P, Bazán J, Pacheco J, Valenzuela G. Diagnóstico tardío de la poliquistosis renal autosómica dominante en una población peruana. 2017;34(1):72–3. Available from: <http://www.amp.cmp.org.pe/index.php/AMP/article/view/297/201>
 12. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, Orskov B, Wanner C, Abad JM, et al. 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 [Internet]. 2014 Sep 1;29(suppl 4):iv15–25. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfu017>
 13. Robayna SM, Cascón LH, Díaz NV, Pérez JCR. Nefropatías hereditarias y congénitas. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado [Internet]. 2015 May;11(80):4793–802. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2015.05.020>
 14. Cornec-Le Gall E, Audrézet M-P, Chen J-M, Hourmant M, Morin M-P, Perrichot R, et al. Type of PKD1 Mutation Influences Renal Outcome in ADPKD. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2013 Jun;24(6):1006–13. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2012070650>
 15. Sevillano AM, Gutiérrez E. Protocolo diagnóstico de la microhematuria. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado [Internet]. 2015 Jun;11(82):4924–6.

- Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2015.06.014>
16. Ong ACM, Devuyst O, Knebelmann B, Walz G. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management. *Lancet* [Internet]. 2015 May;385(9981):1993–2002. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60907-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60907-2)
 17. Orskov B, Rømming Sørensen V, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Improved Prognosis in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Denmark. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 Nov;5(11):2034–9. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.01460210>
 18. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al. Blood Pressure in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Dec 11;371(24):2255–66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
 19. Ecker T. Statins in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2016 Aug;31(8):1194–6. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfv449>
 20. Elisabet A, Bernis C, Fraga G, Martins J, Ortiz A, Sans L, et al. GUÍAS CLÍNICAS ESPAÑOLAS: Poliquistosis renal autosómica dominante. *Red Española Investig Ren* [Internet]. 2017;3–15. Available from: <http://www.airg-e.org/LinkClick.aspx?fileticket=LdIPsYMJ18Q=&tabid=39>
 21. Lanktree MB, Chapman AB. New treatment paradigms for ADPKD: moving towards precision medicine. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017 Dec 9;13(12):750–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.127>
 22. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Schrier RW, Braun WE, Steinman TI, et al. Angiotensin Blockade in Late Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Dec 11;371(24):2267–76. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402686>
 23. Torres-Sánchez MJ, Ávila-Barranco E, Esteban de la Rosa RJ, Fernández-Castillo R, Esteban MA, Carrero JJ, et al. Relationship between renal function and renal volume in autosomal dominant polycystic kidney disease: Cross-sectional study. *Rev Clínica Española (English Ed)* [Internet]. 2016 Mar;216(2):62–7.

- Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rceng.2015.11.002>
24. Pei Y, Hwang Y-H, Conklin J, Sundsbak JL, Heyer CM, Chan W, et al. Imaging-Based Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2015 Mar;26(3):746–53. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2014030297>
 25. Audrézet M-P, Cornec-Le Gall E, Chen J-M, Redon S, Quéré I, Creff J, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Comprehensive mutation analysis of PKD1 and PKD2 in 700 unrelated patients. *Hum Mutat* [Internet]. 2012 Aug;33(8):1239–50. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/humu.22103>
 26. Guatibonza YP, Rodríguez RE, Córdoba JP, Zarante I. Actualidad de la enfermedad renal poliquistica. *Univ Médica* [Internet]. 2012 May 22;54(1):53–68. Available from: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/16179>
 27. Gaitán Tocora DG, del Valle KMP, Hernández Sevillano B, Zapata Balcázar AP, de la Fuente G de A. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2019 Jun;12(83):4906–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.06.027>
 28. Morales García AI, Martínez Atienza M, García Valverde M, Fontes Jimenez J, Martínez Morcillo A, Esteban de la Rosa MA, et al. Panorámica de la poliquistosis renal autosómica dominante en una región del sur de España. *Nefrología* [Internet]. 2018 Mar;38(2):190–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211699517301790>
 29. Torra Balcells R, Ars Criach E. Diagnóstico molecular de la poliquistosis renal autosómica dominante. *Nefrología* [Internet]. 2011;31(1):35–43. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-diagnostico-molecular-poliquistosis-renal-autosomica-dominante-articulo-X021169951105127X>
 30. Reule S, Sexton DJ, Solid CA, Chen S-C, Collins AJ, Foley RN. ESRD From Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in the United States, 2001-2010. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2014 Oct;64(4):592–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.05.020>