

¿La combinación del genotipo con parámetros analíticos y la longitud renal ajustada por altura mediante ecografía predice la progresión de la enfermedad renal en pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante?

Chen EWC, Chong J, Valluru MK, Durkie M, Simms RJ, Harris PC, et al. Combining genotype with height-adjusted kidney length predicts rapid progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39:956-66.

Análisis crítico: **Adrià Tinoco, Martina Catania, Roser Torra, Mónica Furlano**

Enfermedades Renales Hereditarias. Departamento de Nefrología. Fundació Puigvert. Institut de Recerca Sant Pau (IR-Sant Pau). Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona
ERKnet Reference Center, RICORS2040renal

NefroPlus 2025;17(1):78-81

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio retrospectivo, transversal, en que se evaluó a pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) durante su seguimiento clínico en una consulta especializada entre 2010 y 2021.

■ Asignación

- Estudio no aleatorizado.

■ Enmascaramiento

- Estudio sin enmascaramiento.

■ Ámbito

- Se realizó en la consulta especializada en poliquistosis renal del Sheffield Teaching Hospital, en Inglaterra, entre 2010 y 2021.

■ Pacientes

- Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de PQRAD que fueron atendidos durante el periodo de estudio (n = 618).
Los pacientes con antecedentes familiares de PQRAD se diagnosticaron mediante cribado siguiendo los criterios ecográficos de Pei-Ravine. En el caso de los pacientes con PQRAD sin antecedentes familiares, se utilizó como punto de corte la presencia de 10 quistes renales o más en cualquier estudio de imagen o la presencia de más de 10 quistes hepáticos en los casos con menos de 10 quistes renales.
Se obtuvo de las historias clínicas, la información clínica y analítica basal, incluyendo la tasa de filtrado glomerular calculado (TFGc), el genotipo, la longitud media renal (LMR) y la longitud media renal ajustada por altura (LMRalt) medida por ecografía.

■ Intervenciones

Se obtuvieron los datos clínicos, analíticos y radiológicos basales y de seguimiento (durante 11 años). Utilizaron para su análisis mediciones estadísticas básicas, como la media y desviación estándar.
Posteriormente, dividieron a la población de estudio en tres grupos dependiendo de la velocidad de pérdida en la TFGc anual (lenta progresión: $\Delta\text{TFGc} < 2,5$ ml/min/año, rápidamente progresiva: $\Delta\text{TFGc} = 2,5$ -5 ml/min/año y muy rápidamente progresiva: $\Delta\text{TFGc} > 5$ ml/min/año). Para la comparación de grupos, se aplicaron pruebas estadísticas, incluyendo la t de Student, ANOVA, la U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, considerando un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.
A continuación, se emplearon modelos univariantes y multivariantes para analizar la relación entre las distintas variables y la progresión de la enfermedad renal, lo que permitió desarrollar un modelo pronóstico.

■ Variables del estudio

Variable principal

La variable principal fue la progresión de la enfermedad renal, medida por el cambio en la TFGc (ΔTFGc). Los investigadores definieron tres grupos según el ΔTFGc :

1. Lenta progresión: $\Delta\text{TFGc} < 2,5$ ml/min/año.
2. Rápidamente progresiva: $\Delta\text{TFGc} = 2,5$ -5 ml/min/año.
3. Muy rápidamente progresiva: $\Delta\text{TFGc} > 5$ ml/min/año.

■ Tamaño muestral

No se calculó el tamaño muestral, ya que se incluyó a todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.
Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

■ Promoción

JC recibió financiación por el Medical Research Council (MRC) Clinical Research Training Fellowship (MR/R01745X/1).

RS recibió una beca como Clinical Lecturer por la Academia de Ciencias Médicas de RU y financiación por el MRC (Medical Research Council).

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal del grupo

Se incluyó a 618 pacientes, con un seguimiento medio de 11,1 años ($\pm 11,2$).

La media de edad en el momento del diagnóstico fue 37,1 ($\pm 19,6$), con equidad en la proporción de hombres y mujeres.

El 73% (452/618) de los pacientes tenían antecedentes familiares de PQRAD, lo que se asoció a una edad de diagnóstico precoz comparado con pacientes sin antecedentes familiares ($p < 0,0001$).

El 44% (275/618) presentaba síntomas en el momento del diagnóstico y el dolor lumbar era el más frecuente. La hipertensión fue el hallazgo clínico más frecuente (65%), con mayor prevalencia en menores de 20 y mayores de 80 años.

El 89% (549/618) presentaban estudios genéticos; las variantes patogénicas en el gen *PKD1* fueron las más frecuentes en el 52% (285/549) de los casos, siendo el 59% truncantes (*PKD1-T*) y el 41% no truncantes (*PKD1-NT*), seguidas de *PKD2* en el 19% (103/549). El 7% (38/549) presentaban variantes de significado incierto (VUS) y el 17% (96/549), un estudio genético negativo.

El 61% (375/609) presentaba una TFGc basal > 60 ml/min/1,73 m². En la fecha de fin del estudio (1 de julio de 2021), 123 pacientes (19,9%) se encontraban en ERC-G5.

El Δ TFGc medio fue de $-3,2 \pm 2,3$ ml/min/año. Las curvas de Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia renal mostraron diferencias entre los genotipos respecto a la caída de la TFGc frente a la edad, siendo *PKD1-T* el grupo con mayor deterioro de la TFGc.

En los pacientes genotipados, que contaban con la LMRalt y Δ TFGc ($n = 95$), se ha observado que los *PKD1-T* mostraban una Δ TFGc más rápida, con un descenso medio de 4,6 ml/min/año ($p < 0,05$).

Variable principal

Los investigadores dividieron a la cohorte en tres grupos según el Δ TFGc por año ($\leq 2,5$ = lento; $2,5-5$ = rápido; > 5 = muy rápido en ml/min/año). Al compararlos entre sí, se observó que una progresión más rápida en la pérdida de la TFGc se asociaba con una edad precoz en el momento del diagnóstico, la presencia de variantes *PKD1-T*, la proteinuria, antecedentes de infecciones urinarias y una mayor LMR basal.

Se realizó una regresión logística univariante en 70 pacientes (solo con genotipos *PKD1* y *PKD2*), donde el Δ TFGc mostró una correlación significativa con una LRM basal $> 16,5$ cm, LMRalt $> 9,5$ cm/m, el genotipo *PKD1-T*, una edad al diagnóstico < 35 años y una edad de primera manifestación clínica < 46 años.

La regresión logística multivariante confirmó que el genotipo *PKD1-T* y una LMRalt $> 9,5$ cm/m son predictores independientes significativos de la rápida progresión de la enfermedad renal.

La combinación de ambas variables en un modelo pronóstico mostró un valor predictivo positivo (VPP) del 88% y una especificidad del 89% para la rápida pérdida de la TFGc ($> 2,5$ ml/min/año), superando la capacidad predictiva de cada factor por separado. El modelo fue más preciso para predecir la progresión rápida en pacientes mayores de 40 años y en ERC-G3-G4.

En el subgrupo de pacientes con ERC-G5, el modelo predijo su aparición antes de los 60 años con un VPP del 100% y un valor predictivo negativo (VPN) del 63%.

Los investigadores también compararon su modelo para predecir el desarrollo de enfermedad rápidamente progresiva con el volumen renal total (VRT) medido por resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC), así como con la clasificación de Mayo (grupos 1C-E). Su modelo mostró valores predictivos superiores, con un VPP del 85% frente al 77% y un VPN del 50% frente al 33%.

Cabe destacar que solo 34 pacientes de toda la muestra contaban con RM o TC para calcular la puntuación de la Clínica Mayo.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los datos longitudinales del mundo real confirman que el genotipo y la longitud renal media ajustada a la altura son variables independientes clave en la determinación del Δ TFG, con un mejor rendimiento en pacientes que progresan a ERC. El modelo propuesto podría optimizar la selección de pacientes para el inicio de tratamientos.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

En este estudio, Chen et al. buscaron identificar factores pronósticos basales que permitieran predecir qué pacientes con PQRAD progresarían más rápidamente, definido como una pérdida de TFGc superior a 2,5 ml/min/año. El estudio incluyó a una cohorte de 618 pacientes con PQRAD visitados en una clínica especializada en Inglaterra, quienes fueron seguidos durante 11 años.

En un análisis de regresión logística multivariante, el genotipo *PKD1* truncante y la longitud renal media ajustada a la altura (LRMalt) $> 9,5$ cm/m, medida por ecografía, se identificaron como predictores independientes de la rápida progresión de la enfermedad. En un modelo, la combinación de ambas variables mostró un valor predictivo positivo del 88% y un valor predictivo negativo del 55% para detectar progresión acelerada. Además, el modelo mejoró su precisión cuando se aplicó a pacientes mayores de 40 años y con ERC-G3-4 de enfermedad renal.

Dentro de las fortalezas del estudio se encuentra el gran tamaño muestral, ya que incluye a más de 600 pacientes. Sin embargo, el 94% (581/618) de la muestra corresponde a pacientes de un solo país, de etnia caucásica, por lo que sus resultados podrían no ser aplicables a otros grupos étnicos. De igual manera, si bien incluyeron a 618 pacientes, para el análisis por subgrupos solo incluyeron a 158 pacientes, ya que no contaban con toda la información necesaria (estudio genético, TFGc y LRMalt) en la mayoría de los casos. Otro punto que debe considerarse es el largo seguimiento que se les dio a estos pacientes, con una media de 11 años, lo que proporciona datos sólidos sobre la progresión y refuerza la fiabilidad de sus hallazgos.

En cuanto al estudio genético, el artículo describe el uso de diversas metodologías para su realización: inicialmente, la secuenciación de Sanger, seguida de la secuenciación masiva (NGS) y, posteriormente, el análisis del genoma. Sin embargo, no se especifica cuántos pacientes fueron evaluados con cada técnica. Este detalle resulta relevante, dado el elevado porcentaje de estudios genéticos negativos (17%, 96/549) y de variantes de significado incierto (7%, 38/549) comunicado. Sería útil conocer qué tipo de prueba se utilizó en cada caso y si los resultados fueron reanalizados empleando metodologías que consideren los nuevos genes asociados a la PQRAD. Además, el hecho de que los pacientes con estudios genéticos negativos fueran diagnosticados a edades más tardías, presentaran menor LRMalt y mostraran una progresión más lenta en la pérdida de función renal sugiere que podrían tratarse de casos atípicos de PQRAD, posiblemente asociados con un mejor pronóstico renal.

Recientemente, se han publicado las primeras guías KDIGO sobre PQRAD. En ellas, se reconoce el valor pronóstico de las mediciones ecográficas de la LRM, ya que permiten estimar el volumen renal total y reflejan la gravedad de la progresión de la enfermedad. En este estudio, se ha demostrado que una LRMalt $> 9,5$ cm/m es un factor independiente de progresión rápida de la enfermedad. Sin embargo, las mediciones ecográficas de las longitudes renales fueron realizadas por distintos radiólogos sin una estandarización de la técnica, lo que podría haber generado variabilidad en los resultados. Aunque esto podría considerarse una limitación del estudio, también refleja la realidad clínica, donde los estudios radiológicos suelen ser llevados a cabo por radiólogos no especializados en PQRAD.

En el momento actual, la medición del volumen renal total basada en RM o TC y categorizada por la clasificación de la Clínica Mayo es la principal herramienta que existe para predecir el pronóstico renal en los pacientes con PQRAD. Dicha clasificación está respaldada por los resultados del estudio CRISP y se basa en una única medición del volumen renal total (VRT) por RM ajustado a la altura para la edad para clasificar la tasa de crecimiento renal. En este contexto, el estudio de la LRMalt podría representar en el futuro un sustituto práctico y fiable del volumen renal total, especialmente en entornos con acceso limitado a técnicas de imagen avanzadas por la RM o la TC. Los investigadores compararon su modelo con el VRT y la clasificación de la Clínica Mayo, obteniendo VPP y VPN más altos. Estos resultados podrían estar sesgados, ya que únicamente 34 pacientes de toda la cohorte contaban con estudios de RM o TC, y además las mediciones del VRT se realizó a partir de imágenes retrospectivas, lo que pudo haber reducido su sensibilidad y especificidad.

De igual manera, habría sido valiosa la comparación del modelo con la puntuación de PROPKD. Sin embargo, los investigadores no contaban con toda la información para calcularla.

La combinación de la información genotípica con un parámetro clínico, como la LRMalt, permitiría un enfoque más integral e individualizado para predecir el riesgo de progresión de la enfermedad, optimizando la información disponible y facilitando la toma de

decisiones clínicas, como el inicio del tratamiento con tolvaptán. Aunque dicha combinación resulta innovadora posiblemente no refleja toda la complejidad de la progresión de la enfermedad y se necesitan más estudios que incluyan también otros factores como las comorbilidades, el estilo de vida y biomarcadores como la coceptina.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El estudio realizado por Cheng et al. proporciona una base para la exploración de la interacción entre diversos factores en la progresión de la enfermedad renal en pacientes con PQRAD.

Se necesita una validación externa del modelo propuesto, aplicándolo a distintas poblaciones para aumentar su poder predictivo.

La integración al modelo de variables pronósticas adicionales, como las comorbilidades y algunos biomarcadores podrían mejorar la estratificación del riesgo de progresión de la enfermedad renal.

■ CLASIFICACIÓN

Palabras clave: Progresión de la enfermedad renal. PQRAD. *PKD1*. Longitud renal media. Modelo de progresión. Tasa de filtrado glomerular

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

(Levels of Evidence CEBM. University of Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Al tratarse de un estudio basado en datos de la vida real, no se cuenta con toda la información para analizar todas las variables propuestas en todos los casos, lo que constituye una gran limitación para una cohorte tan grande.

■ NOTAS CLÍNICAS

La ecografía es un método diagnóstico y de seguimiento accesible en la práctica clínica habitual de la mayoría de los centros asistenciales, a diferencia de la RM o la TC.

El estudio genético aporta información valiosa para el pronóstico y consejo genético, pero no es necesario para el diagnóstico inicial de PQRAD, es costoso y no está disponible en muchos centros no especializados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Evaluation, Management, and Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). Devuyst O, et al. *Kidney International*, Volume 107, Issue 2, S1 - S239. doi: 10.1016/j.kint.2024.07.009