

# Progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con enfermedad poliquística autosómica dominante

Nayara Panizo<sup>1</sup>, Marian Goicoechea<sup>1</sup>, Soledad García de Vinuesa<sup>1</sup>, David Arroyo<sup>1</sup>, Claudia Yuste<sup>1</sup>, Abraham Rincón<sup>1</sup>, Úrsula Verdalles<sup>1</sup>, Caridad Ruiz-Caro<sup>2</sup>, Borja Quiroga<sup>1</sup>, José Luño<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

<sup>2</sup> Clínica Dialcentro. Madrid

Nefrología 2012;32(2):197-205

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11177

## RESUMEN

**Objetivos:** El objetivo del presente estudio es analizar los factores que influyen en la progresión de la insuficiencia renal crónica en pacientes con enfermedad poliquística autosómica dominante (PQRAD). **Material y métodos:** Estudiamos a 101 pacientes (edad media:  $43,6 \pm 17,3$ , 43,6% varones). La mediana (rango intercuartílico) de seguimiento es de 69 (128-35) meses desde 1997 hasta 2010. Analizamos la progresión de dos formas: 1) tiempo hasta evento renal definido como la reducción del filtrado glomerular estimado (FGe) en un 50% desde la primera visita y/o entrada en diálisis, y 2) cambio medio en el FGe/año. Se recogieron en cada visita datos clínicos y demográficos, presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), medicación concomitante y parámetros analíticos. También se recogió el tamaño renal basal medido por ecografía. **Resultados:** Treinta y un pacientes tuvieron un evento renal. La mediana de tiempo hasta la aparición del evento es de 102 (131-53) meses. Los pacientes que tuvieron un evento renal tenían basalmente mayor PAS y PAD ( $p = 0,017$  y  $p = 0,001$ , respectivamente), mayores niveles de ácido úrico ( $p = 0,041$ ), mayor colesterol LDL ( $p = 0,001$ ), mayor proteinuria ( $p = 0,033$ ) y mayor tamaño renal ( $p = 0,05$ ). El cambio medio de FGe/anual fue de  $-3,52 \pm 7,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 49 pacientes presentaron un descenso rápido de función renal: Grupo A ( $> -3,52$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y 52 pacientes tuvieron una progresión lenta de la insuficiencia renal: Grupo B ( $< -3,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Por regresión de Cox, en un modelo ajustado, la PAS y la menor edad al diagnóstico son las variables que mantienen su po-

der predictivo de mal pronóstico renal ( $p = 0,026$ ). **Conclusiones:** La función renal inicial, proteinuria, tamaño renal, hipercolesterolemia, hiperuricemia y PAS basal son factores que influyen en la progresión de la insuficiencia renal en la PQRAD, siendo la PAS y la menor edad los factores que mantienen su poder predictivo independiente en el análisis multivariante.

**Palabras clave:** Enfermedades renales poliquísticas.

*Chronic kidney disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease*

## ABSTRACT

**Objectives:** The aim of this study was to analyse the factors influencing chronic kidney disease (CKD) progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). **Material and Method:** We studied 101 patients (mean age:  $43 \pm 17.3$  years, 43.56% male) followed during a median (interquartile range) follow-up time of 69 (35-128) months from 1997 to 2010. The primary end point was: time to a 50% decrease of estimated glomerular filtration rate (eGFR) (CKD-EPI) since the first-time visit and/or time to initiation of renal replacement therapy. The mean annual eGFR change was also analysed. Clinical and demographic data, blood pressure, concomitant medications, and analytical parameters were collected at each visit. Baseline kidney size was also recorded by ultrasound. **Results:** Thirty-one patients achieved the primary end point after a median (IQR) time of 102 (53-131) months. Those patients who achieved the primary end point had higher SBP and DBP ( $P=0.017$  and  $P=0.001$ ), higher LDL-cholesterol ( $P=0.011$ ), higher creatinine ( $P=0.006$ ), higher uricemia ( $P=0.041$ ), more severe proteinuria ( $P=0.033$ ) and greater kidney size

**Correspondencia:** Nayara Panizo González

Servicio de Nefrología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Doctor Esquerdo. 28007 Madrid.

nayara.panizo@salud.madrid.org

( $P=0.05$ ). The mean annual eGFR change was of  $-3.52 \pm 7.3 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . Forty-nine patients had a rapid decline in renal function: Group A (higher than  $-3.52 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) and 52 patients had a lower renal disease progression: Group B ( $< -3.2 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ). Adjusted Cox regression analysis showed that higher SBP and younger age at the first visit were independent variables for poorer renal outcome ( $P=0.026$ ). **Conclusions:** Initial kidney function, proteinuria, renal size, hypercholesterolemia, hyperuricemia, and SBP are the factors that influence CKD progression in ADPKD. SBP and younger age at diagnosis are the only factors that maintain their independent predictive value in a multivariate analysis.

**Keywords:** Polycystic Kidney Diseases.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad poliquística autosómica dominante (PQRAD) es una de las enfermedades hereditarias más habituales y la causa genética más frecuente de enfermedad renal crónica (ERC)<sup>1-3</sup>. Afecta a una de cada 800-1000 personas de la población mundial, suponiendo la etiología de la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en un 5-10% de los pacientes en programa de depuración extrarrenal<sup>4</sup>.

A pesar de la importancia de la entidad, el estudio de ésta ha sido escaso hasta los últimos años, en que se han llevado a cabo numerosos trabajos con el objetivo de identificar los factores predictivos de la progresión rápida de la enfermedad renal<sup>5-7</sup>. Algunos de estos factores pueden ser modificados con el empleo de distintas intervenciones terapéuticas que están siendo objeto de análisis en la actualidad, como tolvaptán<sup>8,9</sup>, inhibidores de m-TOR (*mammalian target of rapamycin*)<sup>10</sup>, análogos de la somatostatina<sup>11</sup> e incluso rosiglitazona<sup>12</sup>, empleada con éxito en modelos animales.

Dentro de los factores que se han identificado en la progresión de la PQRAD, el más importante es la hipertensión<sup>8,13,14</sup>, pero también se han propuesto como posibles factores de progresión la etnia afroamericana<sup>15</sup>, el sexo masculino, la hematuria, la proteinuria, el volumen de los quistes renales y las mutaciones de la policistina 1 (PKD 1) frente a las de la policistina 2 (PKD2).

El objetivo de nuestro estudio es analizar retrospectivamente los factores que condicionan la progresión de la insuficiencia renal crónica en los pacientes incidentes con PQRAD seguidos por nuestro servicio a lo largo de los últimos 13 años.

Nuestro trabajo, pese a recoger pacientes de un único centro y tener por tanto un modesto tamaño muestral, destaca por el tiempo de seguimiento prolongado, aunque retrospectivo, superado tan sólo por trabajos aislados publicados hasta el mo-

mento. A diferencia de otros estudios, viene a destacar la importancia de las cifras de presión arterial sistólica (PAS) sobre las de la presión arterial diastólica (PAD) como factor de progresión de la insuficiencia renal en estos pacientes. Además, subraya la importancia de la edad como posible variable orientativa del tipo de mutación genética a la hora de predecir el pronóstico renal. Aporta, por tanto, un enfoque sencillo y práctico como propuesta para la evaluación del riesgo de progresión rápida hacia la ERCT. Revisamos asimismo el papel de otros factores de progresión como la dislipemia y la hiperuricemia, escasamente estudiados hasta el momento actual.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Incluimos un total de 101 pacientes seguidos en nuestra policlínica desde 1997 hasta la actualidad. Los pacientes habían sido diagnosticados de PQRAD en base a los criterios radiológicos unificados<sup>16</sup>. Fueron excluidos del análisis los pacientes con PQRAD que tuvieron menos de dos visitas a nuestras consultas, bien por abandono del seguimiento o bien por aparición de un evento renal en el primer año desde el diagnóstico.

Se recogieron en cada visita variables demográficas, cifras de PAS y PAD, medicación concomitante, cifras de hemoglobina, creatinina (Cr), ácido úrico, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH), proteinuria y hematuria. Las variables bioquímicas se midieron utilizando métodos de rutina estandarizados. La PTH se midió por Irma (molécula intacta 10-60 pg/ml, Irma Allegro Nicholson). La albuminuria se midió en orina recolectada durante 24 horas utilizando un método inmunofelométrico. La hematuria en sedimento de orina se definió como la presencia de más de tres glóbulos rojos por campo microscópico en al menos dos de tres muestras correctamente recogidas<sup>17</sup>. El tamaño renal fue medido por ecografía renal en centímetros. Aunque a cada paciente le fueron realizadas varias ecografías a lo largo del seguimiento, se tomaron en cuenta para el análisis exclusivamente las medidas basales, tanto del quiste renal mayor como del diámetro renal máximo en centímetros. Al tratarse de un análisis retrospectivo, no se contó con una estandarización inicial en la forma de tomar las medidas ni en el número de profesionales encargados de realizarlas. A lo largo de los 13 años de seguimiento hubo cambios en los radiólogos que evaluaron las ecografías (tres profesionales habían informado la mayoría de las imágenes). No se midió la variabilidad interobservador ni intraobservador.

La presión arterial (PA) se midió con un esfigmomanómetro automático, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Hipertensión<sup>18</sup>. Se consideraron hipertensos aquellos pacientes con PAS y PAD iguales o superiores a 140 y 90 mmHg, respectivamente, y a los que recibían tratamiento antihipertensivo. Se fijó como objetivo de tratamiento cifras de PA 130/80 mmHg, de acuerdo con las recomendacio-

nes del séptimo informe del JNC (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure)<sup>19</sup>.

La dislipemia se definió como colesterol total mayor de 200 mg/dl, colesterol LDL mayor de 130 mg/dl, de acuerdo con las Guías europeas de prevención cardiovascular<sup>20</sup>, o tratamiento hipolipemiente.

La función renal fue valorada según el filtrado glomerular estimado (FGe) por fórmula CKD-EPI<sup>21</sup>.

Analizamos la progresión de la insuficiencia renal de dos formas:

- 1) En función de la aparición de un evento renal definido como la reducción del FGe por CKD-EPI en un 50% desde la visita basal en consultas externas y/o entrada en programa de diálisis.
- 2) En función del cambio medio en el FGe/anual. Según la disminución del FGe/anual por encima o debajo de la media, consideramos dos grupos: grupo A: pacientes con progresión rápida de la ERC; grupo B: pacientes con progresión normal de la ERC.

Los pacientes con diagnóstico de PQRAD fueron incluidos en el estudio desde la primera visita que realizaron en consultas externas de Nefrología, siendo esta visita considerada como basal, hasta que presentaron un evento renal. La recogida de datos se hizo anualmente, teniendo un rango de visitas entre 1-10. El seguimiento más largo fue de 13 años. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 69 (128-35) meses.

Los valores se expresan como media  $\pm$  DE (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico [RIC]) si las variables no seguían una distribución normal. El test de Kolmogorov-Smirnov se usó para valorar la normalidad de distribución de los parámetros. Para analizar diferencias entre pacientes que habían sufrido un evento renal respecto al grupo de pacientes que no habían tenido eventos se utilizó el test de  $\chi^2$  para variables cualitativas y la *t* de Student o el test de Mann-Whitney para variables cuantitativas de distribución normal o con distribución no gaussiana respectivamente. Asumimos una diferencia estadísticamente significativa cuando  $p < 0,05$ .

Por regresión lineal multivariable, analizamos las variables que influían en el cambio de FGe anualmente. El poder pronóstico de factores predictivos en la aparición de eventos renales o progresión rápida de la ERC fue valorado mediante un modelo multivariable de regresión de Cox. Introducimos en el modelo todas las covariables que en el modelo univariable predecían con una  $p < 0,1$  los eventos renales o progresión rápida. Los coeficientes de regresión y sus DE fueron calculados en un paquete estadístico SPSS 16.0 (Chicago, IL).

## RESULTADOS

Fueron incluidos 101 pacientes, de los cuales 44 eran varones y 57 mujeres. La edad media fue de  $43,5 \pm 17,2$  años. Las características basales de los pacientes se muestran en las tablas 1 y 2.

En la figura 1 se representa la evolución del FGe (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en el total de pacientes y en los dos grupos de progresión.

En la figura 2 se representa la evolución de las cifras de PAS y PAD a lo largo del seguimiento. El porcentaje de pacientes que al inicio del seguimiento ya tomaban tratamiento antihipertensivo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la aldosterona (ARA II) era de un 41,4%. A lo largo del seguimiento, un 16,9% de los pacientes inició tratamiento con IECA y un 15,7% con ARA II, de manera que el porcentaje de pacientes que a lo largo del seguimiento recibían esta medicación antihipertensiva alcanzó el 74%.

A lo largo del seguimiento, 31 pacientes tuvieron un evento renal. La mediana de tiempo de seguimiento desde la visita basal hasta el evento es de 102 meses (131-53). En el análisis univariante se comprueba que los pacientes que sufrieron un evento renal tenían basalmente mayor PAS, PAD, ácido úrico, colesterol total, colesterol LDL, Cr basal, proteinuria y mayor tamaño renal (tabla 3). Existían diferencias significativas entre el FGe medio inicial entre ambos grupos, siendo éste de  $82,5 \pm 34,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo de pacientes que no desarrollaron evento renal y de  $59,8 \pm 22,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo de pacientes que desarrollaron un evento renal ( $p = 0,01$ ). No se encontraron diferencias significativas entre variables como la cifra de hematocrito,

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes (variables cualitativas)

Variables	% pacientes
Varones	43,5
Antecedentes familiares	58,8
Hipertensión	60,6
IECA/ARA II	41,4
Antagonistas del calcio	10,2
Dislipemia	35,5

Antecedentes familiares: porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de enfermedad poliquística autosómica dominante.  
IECA/ARA II: porcentaje de pacientes en tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de aldosterona al inicio del seguimiento.

**Tabla 2.** Características basales de los pacientes (variables cuantitativas)

Variable	Media ± DE
Tiempo seguimiento (meses)	69 (128-35) <sup>a</sup>
Edad (años)	43,53 ± 17,2
Número de familiares afectados	2,3 ± 1,5
PAS (mmHg)	135,7 ± 22,6
PAD (mmHg)	84,0 ± 12,8
Colesterol total (mg/dl)	211,3 ± 44,4
Colesterol HDL (mg/dl)	54,6 ± 15,4
Colesterol LDL (mg/dl)	126,2 ± 34,0
Triglicéridos (mg/dl)	137,7 ± 116,7
Creatinina sérica (mg/dl)	1,2 ± 0,5
Urea (mg/dl)	47,4 ± 22,6
FGe (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	74,5 ± 32,0
Proteinuria en 24 h (mg)	19,7 (58,5-0) <sup>a</sup>
Tamaño renal (cm)	14,8 ± 2,9
Tamaño quiste renal mayor (cm)	5,3 ± 2,8
Hemoglobina (g/dl)	15,8 ± 13,9
Hematocrito (%)	42,2 ± 4,0
Calcio (mg/dl)	9,4 ± 0,5
Fósforo (mg/dl)	3,2 ± 0,5
Ácido úrico (mg/dl)	6,0 ± 1,8

<sup>a</sup> Valores expresados como mediana (rango intercuartil). DE: desviación estándar; FGe (CKD-EPI): filtrado glomerular estimado por fórmula CKD-EPI; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

calcio, fósforo, HDL o triglicéridos (resultados no mostrados en la tabla).

Por regresión de Cox, en un modelo ajustado para la función renal basal, proteinuria, ácido úrico, PA y colesterol, la PAS es la variable que mantiene su poder predictivo de evento renal.

El cambio medio de FG anual en el grupo total de pacientes fue de  $-3,52 \pm 7,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Por regresión lineal multivariable, el cambio de FG se correlacionó de forma independiente con la PAS (coeficiente  $\beta = -6,7 * 10^{-2}$ ,  $p = 0,03$ ).

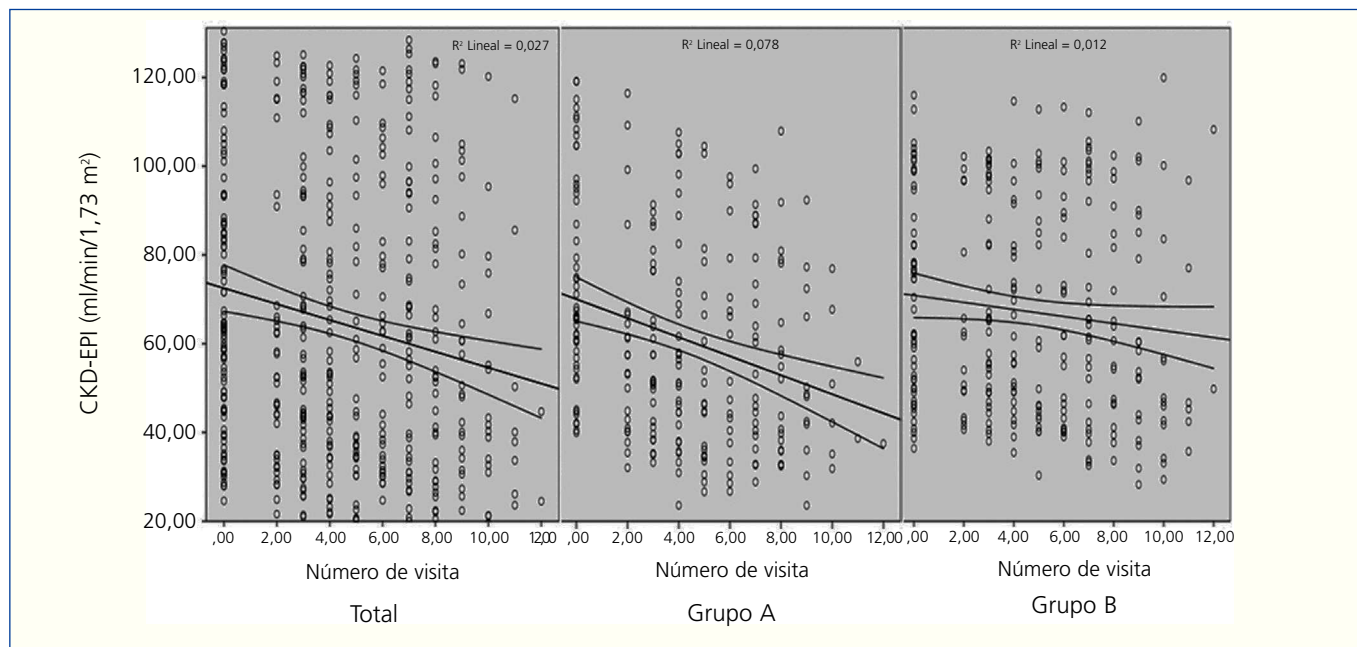
Se identificaron 49 pacientes con una progresión rápida (caída mayor de 3,52 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): grupo A, y 52 pacientes con progresión normal (menor de 3,52 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): grupo B. No había diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la media de FGe inicial, siendo éste de  $74,1 \pm 32,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo de progresión normal y  $76,7 \pm 32,6$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo de progresión rápida ( $p > 0,05$ ). Los pacientes del grupo A basalmente tuvieron mayor

PAS y mayor proteinuria (tabla 4). Por regresión logística, la variable predictiva de progresión rápida, independientemente de la proteinuria, sexo, función renal inicial y PAD, siguió siendo la PAS, y también la menor edad en la primera consulta (tabla 5).

## DISCUSIÓN

El principal resultado de nuestro estudio es la confirmación, en una cohorte de pacientes estables diagnosticados de PQRAD y valorados en consultas externas de Nefrología, de que la hipertensión arterial sistólica y la menor edad al diagnóstico son los factores más importantes que influyen en la progresión a largo plazo de la insuficiencia renal.

Muchos de los estudios recientes acerca de la PQRAD se centran en la importancia del volumen renal como factor determinante del deterioro de la función renal que avanza en paralelo con el aumento de tamaño de los quistes<sup>27</sup>. Existen también otros estudios que correlacionan parámetros clínicos y bioquímicos con el tamaño renal y el filtrado glomerular<sup>5</sup>. Sin embargo, es escasa la literatura que correlacione las características clínicas basales de los pacientes con su evolución clínica a tan largo plazo como en el presente trabajo. Recientemente, se publicó un estudio de cohortes retrospectivo con un seguimiento de 22 años que incluyó 194 pacientes con PQRAD y analiza la influencia del tipo de mutación con las características clínicas y el desarrollo de eventos renales<sup>23</sup>. El crecimiento de los quistes parece ser uno de los factores más importantes que determina en la progresión de la ERC en estos pacientes. Por ello, en muchos de los ensayos clínicos de intervención terapéutica, el crecimiento de los quistes se ha utilizado como un marcador de referencia para identificar a los pacientes que se podrían beneficiar del tratamiento<sup>5,24</sup>. Sin embargo, uno de los métodos más fiables para la medición del volumen y la estructura renal, la resonancia magnética estandarizada<sup>25</sup>, es un método caro, no disponible en todos los hospitales y que requiere mucho tiempo por parte del radiólogo. Algo similar ocurre con la tomografía computarizada, que ha sido empleada como método para realizar determinaciones volumétricas, encontrándose buena correlación entre el volumen renal total y de los quistes renales y el descenso del FGe<sup>26,27</sup>. Algunos autores señalan que el deterioro de la función renal no depende tanto del volumen de los quistes como de la cantidad de tejido intermediario existente en los riñones poliquísticos medido por tomografía computarizada<sup>28</sup>. Otros métodos de medición como la ecografía no ofrecen tan buena correlación con la función renal<sup>27</sup>, por lo que necesitamos de otras variables en la práctica clínica para identificar a los pacientes que se pudieran beneficiar de tratamientos precoces. En nuestro estudio se evaluó el tamaño renal por medio de ecografía, un método poco preciso, teniendo en cuenta que la medición fue realizada por radiólogos diferentes. Aunque en el análisis univariante encontramos una diferencia entre el tamaño renal en los pacientes que tuvieron un evento renal respecto a los



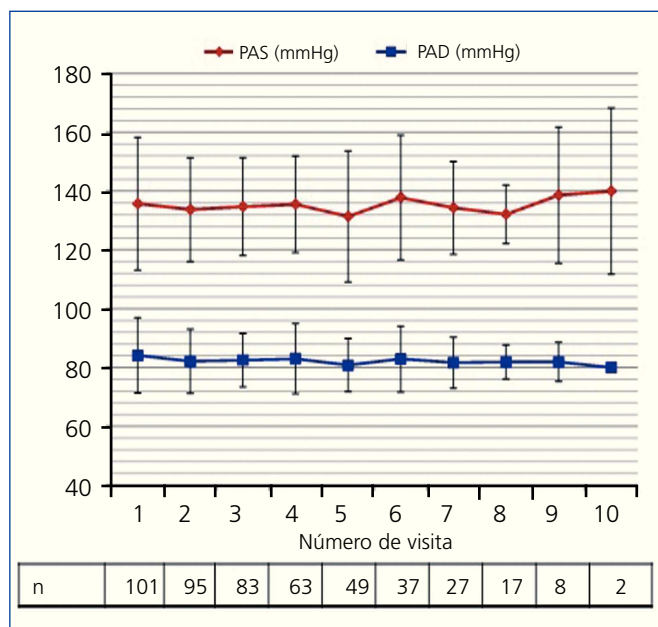
**Figura 1.** Descenso del filtrado glomerular en el total de pacientes y en los dos grupos de progresión. Descenso medio de filtrado glomerular  $-3,52 \pm 7,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el total de pacientes. GRUPO A (progresión rápida): descenso mayor de la media. GRUPO B (progresión normal): descenso menor o igual a la media.

que no lo tuvieron, esta variable no mantiene su poder predictivo cuando se ajusta con otros parámetros.

Por lo tanto, en la clínica rutinaria sería importante disponer de marcadores, aparte del crecimiento de los quistes, que identifiquen a los pacientes que ya desde edades tempranas

van a sufrir una progresión rápida de la enfermedad renal, y que por lo tanto serían candidatos a medidas terapéuticas más agresivas, cuando exista en la literatura evidencia suficiente sobre alguna de ellas.

La hipertensión arterial es una manifestación clínica frecuente en los pacientes con PQRAD. Un estudio demográfico reciente desarrollado en Turquía con 1.139 pacientes con PQRAD la sitúa como la manifestación clínica más habitual en estos pacientes, presente en un 76% de los casos<sup>29</sup>. A menudo aparece de forma precoz, en el 60% de los casos antes de que se aprecie deterioro de la función renal<sup>30</sup>. Son numerosos los trabajos que relacionan la presencia de hipertensión con la velocidad de progresión de la enfermedad renal. Existe un estudio retrospectivo con 94 pacientes en el que se compara a los que progresan rápidamente con los que lo hacen de forma lenta, encontrando entre los primeros una mayor incidencia de hipertensión, hematuria, proteinuria e infecciones urinarias<sup>31</sup>. Otro estudio destaca que los pacientes con PQRAD hipertensos presentan peor función renal que los normotensos, con un incremento añadido del riesgo cardiovascular<sup>32</sup>. También hay trabajos que demuestran una menor mortalidad<sup>33</sup> y un retraso progresivo en la edad a la que estos pacientes alcanzan la ERCT, y lo relacionan con el progresivo mejor control de las cifras tensionales a lo largo de los últimos años<sup>1,34</sup>, fundamentalmente a expensas del uso de IECA y ARA II, aunque no se han encontrado diferencias entre ambos grupos de fármacos en el control de PA y cifras de Cr en estos pacientes<sup>35</sup>. En un estudio recientemente publicado en España, se correlaciona el tamaño renal con un perfil patológico de PA medida por monitorización



**Figura 2.** Evolución temporal de las cifras de PAS y PAD durante el seguimiento. Media (DE).

DE: desviación estándar; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

**Tabla 3.** Factores predictivos de eventos renales. Análisis univariante

	Evento Sí <sup>a</sup> (n = 31)	Evento NO (n = 70)	p
PAS (mmHg)	143,5 ± 20	132,5 ± 22,8	0,02
PAD (mmHg)	88,3 ± 9,8	81,8 ± 13,7	0,01
Úrico (mg/dl)	6,5 ± 1,2	5,7 ± 2	0,03
Colesterol (mg/dl)	237 ± 45	202 ± 40	0,00
Colesterol LDL (mg/dl)	146,5 ± 22,4	120,3 ± 35	0,01
Creatinina basal (mg/dl)	1,4 ± 0,5	1,1 ± 0,5	0,01
Proteinuria (mg/24 h)	102 (131,5-53,7) <sup>b</sup>	16,9 (33,8-0) <sup>b</sup>	0,03
Tamaño renal (cm)	15,6 ± 2,6	14,3 ± 2,9	0,05

<sup>a</sup> Evento: reducción del FGe por CKD-EPI en un 50% desde la visita basal y/o entrada en programa de hemodiálisis.

<sup>b</sup> Valores expresados como mediana (rango intercuartil).

Creatinina basal: creatinina sérica en la primera visita; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

ambulatoria, destacando una mayor variabilidad de la PA, fundamentalmente diastólica, y menor presión del pulso cuanto mayor es el tamaño renal, medido por ecografía, incluso en estadios prehipertensión<sup>36</sup>. Nuestro estudio viene a corroborar estos datos, destacando como novedad que es la PAS, y no la PAD, la que mantiene su poder predictivo independiente de progresión rápida de la enfermedad renal, en concordancia con lo señalado por otros estudios, como el trabajo de Cadnapaphornchai et al.<sup>37</sup>, que analiza la asociación entre el volumen renal, la PAS y PAD y el índice de masa ventricular izquierda en pacientes con PQRAD, detectando como nosotros asociación de ambas medidas de PA con el volumen renal en el análisis univariante, pero sólo de la PAS tras ajustar por edad y sexo en el análisis multivariante.

El porcentaje de pacientes que al inicio del seguimiento estaban ya en tratamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) fue de 41,4%; el 32,6% inició el tratamiento con estos fármacos durante el seguimiento. En total, un 74% recibió tratamiento con bloqueantes del SRAA a lo largo del seguimiento. No encontramos diferencias entre los pacientes en tratamiento con estos fár-

macos y los que no los tomaban, ni en cuanto a la aparición de eventos renales ni en cuanto a la velocidad de progresión. Sin embargo, es conocido que el control de las cifras de PA, y sobre todo la sistólica, es un factor fundamental para enlentecer la progresión de la enfermedad renal no sólo en la PQRAD, sino en la ERC en general, tal y como lo demuestran numerosos estudios<sup>38-40</sup>. En el caso concreto de la PQRAD, está en marcha actualmente el estudio HALT, destinado a dilucidar el beneficio potencial del control estricto de la PA con bloqueantes del SRAA sobre el enlentecimiento de la progresión a ERCT<sup>41</sup>.

En el análisis univariante encontramos que los pacientes que presentaron un evento renal o una progresión rápida tenían al inicio cifras mayores de proteinuria que los que tuvieron progresión lenta o ausencia de eventos renales. Sin embargo, esta variable no mantiene su valor predictivo en la regresión de Cox, pese a ser la proteinuria un factor de progresión conocido de la enfermedad renal<sup>42</sup>. Probablemente este hecho se deba a que los valores de proteinuria que presentaban nuestros pacientes (mediana 19,75; RIC 58,5-0) eran bajos, como corresponde a esta entidad de la que la proteinuria no es una manifestación característica.

**Tabla 4.** Factores predictivos de progresión rápida de enfermedad renal. Análisis univariante (test t Student)

	Progresión rápida <sup>a</sup> (n = 49)	Progresión normal (n = 52)	p
PAS (mmHg)	145 ± 21,6	127,3 ± 19,9	0,001
PAD (mmHg)	87,2 ± 12,7	80,7 ± 12,5	0,010
Microalbuminuria (mg/día)	36,7 (111-0) <sup>b</sup>	15 (130,2-34,5) <sup>b</sup>	0,010

<sup>a</sup> Progresión rápida: disminución de filtrado glomerular anual por encima de la media de la población estudiada.

<sup>b</sup> Valores expresados como mediana (rango intercuartil).

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

**Tabla 5.** Variables predictivas de progresión rápida de enfermedad renal. Regresión logística

	OR	IC (95%)	p
PAS (mmHg)	1,058	(1,020-1,068)	0,001
Edad al diagnóstico	0,961	(0,931-0,991)	0,010

Modelo ajustado para proteinuria, sexo, función renal inicial y la presión arterial diastólica.

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; PAS: presión arterial sistólica.

El segundo hallazgo destacable es que en nuestro estudio los pacientes más jóvenes son los que presentan mayor velocidad de descenso del FGe. Estos datos concuerdan con los presentados por Torres et al., quienes señalan que la menor edad al diagnóstico se asocia con un mayor incremento del volumen renal total, y éste, a su vez, con un mayor descenso de la tasa de filtrado glomerular<sup>5</sup>. Si bien no hemos realizado estudio genético, ponemos este hallazgo en relación con la elevada probabilidad de que en estos pacientes el gen mutado sea el PKD 1, cuya repercusión patológica es mayor y suele producir deterioro de función renal más precoz<sup>43,44</sup>. Apoyan este hecho los resultados publicados por Torra et al., que realizan estudios genéticos y encuentran, entre los pacientes con EPQAD que no han alcanzado una situación de ERCT a la edad de 63 años, prevalencia de mutaciones de PKD 2 tres veces mayor que la estimada para la población general con EPQAD<sup>45</sup>. Otros trabajos también coinciden en afirmar que en familias diagnosticadas de la enfermedad en las que algún miembro haya alcanzado la ERCT a una edad menor de 55 años existe alta probabilidad de que se trate de una mutación de PKD 1<sup>46</sup>.

Se pone también de manifiesto en nuestros resultados la importancia del control de otros factores de riesgo cardiovascular como el colesterol y el ácido úrico, tanto en la progresión de la ERC en pacientes con PQRAD como en otras patologías renales. Aunque estos parámetros no influyen en la progresión de la insuficiencia renal de manera independiente, sí parecen ser variables controlables importantes en la aparición de eventos renales en el análisis univariante. Existen en la literatura algunos trabajos que proponen que en la PQRAD se produce un aumento de las cifras del ácido úrico asociado al descenso de la función renal<sup>47</sup>, pero no hay datos relativos a la influencia de las cifras de ácido úrico sobre la progresión de la enfermedad renal en esta entidad. Sin embargo, en los últimos años, se está poniendo en evidencia la relación entre hiperuricemia y progresión de la ERC<sup>48,49</sup>, y recientemente se ha demostrado que el empleo de fármacos destinados a la reducción del ácido úrico (alopurinol) disminuye la progresión de la enfermedad<sup>50</sup>. En lo relativo al control lipídico, algunos trabajos apuntan a que las menores cifras de colesterol HDL se relacionan con un aumento de la progresión del deterioro de función renal<sup>5</sup>,

sin embargo no hemos encontrado en la literatura datos relativos a la influencia del colesterol LDL sobre la función renal en pacientes con PQRAD. Aun así, el hecho de que los pacientes con peores niveles de colesterol presenten más eventos renales apoya la hipótesis de algunos ensayos que tratan de demostrar que la función renal de estos pacientes puede mejorar con el empleo de estatinas mediante un incremento del flujo plasmático renal por medio de la mejora de la función endotelial<sup>51</sup>.

Nuestro estudio no carece de limitaciones. La principal de ellas es que, si bien el diseño es longitudinal prospectivo, la recogida de datos es retrospectiva, con lo que eso conlleva desde el punto de vista de análisis, por lo que sólo podemos evidenciar una asociación entre hipertensión sistólica y mayor progresión. Y, por otra parte, la muestra no es lo suficientemente grande al tratarse de los datos de un único centro. Sin embargo, a pesar del pequeño tamaño de la muestra, el tiempo de seguimiento es prolongado, superado tan sólo por trabajos aislados publicados en la literatura<sup>1,33,34</sup>, hecho que refuerza nuestros resultados. Cabe destacar también como limitaciones la carencia de estudio genético, así como la utilización de la ecografía renal en lugar de la tomografía computarizada o la resonancia magnética nuclear para evaluar el volumen renal inicial.

Podemos concluir que la menor edad al diagnóstico y las mayores cifras de PAS son los dos factores que se asocian con una mayor progresión de la enfermedad renal en nuestros pacientes con PQRAD. Estas dos variables, fácilmente medibles, nos permiten detectar, en los centros en los que no se dispone de estudio genético ni de resonancia magnética por cortes, a aquellos pacientes que probablemente progresen más rápidamente hacia la ERCT y así seleccionarlos como candidatos para posibles tratamientos futuros, que demuestren ventajas a largo plazo y que sean capaces de enlentecer la progresión hacia la necesidad de depuración extrarrenal. Son necesarios estudios de intervención para establecer el potencial beneficio del control de las cifras de PAS, el colesterol y el ácido úrico en el enlentecimiento de la progresión hacia la ERCT de estos pacientes.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schrier RW, McFann KK, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003;63(2):678-85.
2. Igarashi P, Somlo S. Polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(5):1371-3.
3. Cadnapaphornchai MA, George DM, Masoumi A, McFann K, Strain JD, Schrier RW. Effect of statin therapy on disease progression in pediatric ADPKD: design and baseline characteristics of participants. *Contemp Clin Trials* 2011;32(3):437-45.
4. Bleyer AJ, Hart TC. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004;350(25):2622.
5. Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, Mrug M, Bae KT, King BF, et al. Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(3):640-7.
6. Meijer E, Rook M, Tent H, Navis G, van der Jagt EJ, de Jong P, et al. Early renal abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(6):1091-8.
7. Reiterova J, Obeidova H, Lenicek M, Stekrova J, Merta M, Maixnerova D, et al. Influence of VEGF polymorphism on progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2008;31(6):398-403.
8. Torres VE, Meijer E, Bae KT, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, et al. Rationale and design of the TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes) 3-4 Study. *Am J Kidney Dis* 2011;57(5):692-9.
9. Irazabal MV, Torres VE, Hogan MC, Glockner J, King BF, Ofstie TG, et al. Short-term effects of tolvaptan on renal function and volume in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2011;80(3):295-301.
10. Grantham JJ, Bennett WM, Perrone RD. mTOR inhibitors and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2011;364(3):286-7. Author reply 287-9.
11. Ruggenenti P, Remuzzi A, Ondei P, Fasolini G, Antiga L, Ene-lordache B, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(1):206-16.
12. Dai B, Liu Y, Mei C, Fu L, Xiong X, Zhang Y, et al. Rosiglitazone attenuates development of polycystic kidney disease and prolongs survival in Han: SPRD rats. *Clin Sci (Lond)* 2010;119(8):323-33.
13. Schrier RW. Hypertension and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2011;57(6):811-3.
14. Schrier RW, Johnson AM, McFann K, Chapman AB. The role of parental hypertension in the frequency and age of diagnosis of hypertension in offspring with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003;64(5):1792-9.
15. Yium J, Gabow P, Johnson A, Kimberling W, Martinez-Maldonado M. Autosomal dominant polycystic kidney disease in blacks: clinical

- course and effects of sickle-cell hemoglobin. *J Am Soc Nephrol* 1994;4(9):1670-4.
16. Belibi FA, Edelstein CL. Unified ultrasonographic diagnostic criteria for polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(1):6-8.
17. Grossfeld GD, Wolf JS Jr, Litwan MS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al. Asymptomatic microscopic hematuria in adults: summary of the AUA best practice policy recommendations. *Am Fam Physician* 2001;63(6):1145-54.
18. Marín R, de la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M. 2005 Spanish guidelines in diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Med Clin (Barc)* 2005;125(1):24-34.
19. Jones DW, Hall JE. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and evidence from new hypertension trials. *Hypertension* 2004;43(1):1-3.
20. Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, Álvarez-Sala L, Armario P, Maiques A, et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. CEIPC 2008 Spanish adaptation. *Rev Clin Esp* 2009;209(6):279-302.
21. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12.
22. Tokiwa S, Muto S, China T, Horie S. The relationship between renal volume and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011;15(4):539-45.
23. Dicks E, Ravani P, Langman D, Davidson WS, Pei Y, Parfrey PS. Incident renal events and risk factors in autosomal dominant polycystic kidney disease: a population and family-based cohort followed for 22 years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(4):710-7.
24. Chapman AB. Approaches to testing new treatments in autosomal dominant polycystic kidney disease: insights from the CRISP and HALT-PKD studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(4):1197-204.
25. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Bae KT, Baumgarten DA, et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003;64(3):1035-45.
26. King BF, Reed JE, Bergstralh EJ, Sheedy PF, Torres VE. Quantification and longitudinal trends of kidney, renal cysts and renal parenchyma volumes in Autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(8):1505-11.
27. Chapman, AB, Wei W. Imaging approaches to patients with polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 2011;31(3):237-44.
28. Antiga L, Piccinelli M, Fasolini G, Ene-lordache B, Ondei P, Bruno S, et al. Computed tomography evaluation of autosomal dominant polycystic kidney disease progression: a progress report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(4):754-60.
29. Kazancioglu R, Ecder T, Altintepe L, Altiparmak MR, Tuglular S, Uyanik A, et al. Demographic and clinical characteristics of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a multicenter experience. *Nephron Clin Pract* 2011;117(3):c270-5.
30. Ecder T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(1):194-200.
31. Ahmed ER, Tashkandi MA, Nahrir S, Maulana A. Retrospective analysis of factors affecting the progression of chronic renal failure in



- adult polycystic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006;17(4):511-5.
32. Idrizi A, Barbullushi M, Strakosha A, Kodra S, Thereska N, Zaimi E, et al. The relation of hypertension, renal function and cardiovascular events in autosomal dominant polycystic kidney disease. *G Ital Nefrol* 2007;24(6):595-9.
  33. Patch C, Charlton J, Roderick PJ, Gulliford MC. 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):856-62.
  34. Orskov B, Romming Sorensen V, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Improved prognosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease in Denmark. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(11):2034-9.
  35. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Yamada S, Ueda Y, et al. Changes in Urinary Albumin Excretion, Inflammatory and Oxidative Stress Markers in ADPKD Patients with Hypertension. *Am J Med Sci* 2012;343(1):46-51.
  36. Sans L, Roca-Cuchars A, Torra R, Calero F, Arias P, Ballarin J, et al. Relationship between kidney size and blood pressure profile in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal failure. *Nefrologia* 2010;30(5):567-72.
  37. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int* 2008;74(9):1192-6.
  38. Agarwal R. Blood pressure components and the risk for end-stage renal disease and death in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(4):830-7.
  39. Wuhl E, Schaefer F. Managing kidney disease with blood-pressure control. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(8):434-44.
  40. Wenzel RR. Renal protection in hypertensive patients: selection of antihypertensive therapy. *Drugs* 2005;65 Suppl 2:29-39.
  41. Chapman AB, Torres VE, Perrone RD, Steinman TI, Bae KT, Miller JP, et al. The HALT polycystic kidney disease trials: design and implementation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(1):102-9.
  42. Sarnak MJ, Astor BC. Implications of proteinuria: CKD progression and cardiovascular outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18(4):258-66.
  43. Hateboer N, van Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggarr-Malik AK, San Millan JL, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999;353(9147):103-7.
  44. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008;359(14):1477-85.
  45. Torra R, Badenas C, Pérez-Oller L, Luis J, Millán S, Nicolau C. Increased prevalence of polycystic kidney disease type 2 among elderly polycystic patients. *Am J Kidney Dis* 2000;36(4):728-34.
  46. Barua M, Cil O, Paterson AD, Wang K, He N, Dicks E, et al. Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(8):1833-8.
  47. Hosoya T, Ichida K, Tabe A, Sakai O. A study of uric acid metabolism and gouty arthritis in patients with polycystic kidney. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1993;35(1):43-8.
  48. Kuo CF, Luo SF, See LC, Ko YS, Chen YM, Hwang JS, et al. Hyperuricaemia and accelerated reduction in renal function. *Scand J Rheumatol* 2011;40(2):116-21.
  49. Feig DI. Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18(6):526-30.
  50. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincon A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(8):1388-93.
  51. van Dijk MA, Kamper AM, van Veen S, Souverein JH, Blauw GJ. Effect of simvastatin on renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(11):2152-7.