Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

NEFROLOGÍA CLÍNICA · CONGÉNITAS Y HEREDITARIAS

ID NC-059

Poliquistosis Renal Autosómica Dominante

José Carlos Rodríguez Pérez[1]

[1] Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Actualizado el **5 de diciembre de 2022**

Palabras clave: aneurismas, cistogénesis, hígado, hipertensión, PQR, PQRAD, Quistogénesis, Tolvaptan

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

José Carlos Rodríguez Pérez. Poliquistosis Renal Autosómica Dominante. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2022 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/poliquistosis-renal-autosomica-dominante/

CONTENIDO

Introducción 1
Quistogénesis en la pqrad 2
Manifestaciones clínicas de la pqrad 4
Diagnóstico diferencial de la pqrad 6
Diagnóstico por imagen 6
Diagnóstico genético 10
Asesoramiento genético 11
Criterios de rápida progresión 11
Embarazo y pqrad 11
Carcinoma renal 11
Tratamiento 11
- Tratamiento renal sustitutivo 11
- Tratamiento Medidas Generales 12
- Tolvaptán 12

Referencias bibliográficas 13

Nota: este capítulo es redactado por el Coordinador del documento de consenso de PQRAD 2020, por lo que, en general, las recomendaciones de varios apartados son transcripciones de las propias Guías. Asimismo, el manuscrito se irá actualizando en función de las novedades temáticas.

Introducción

La Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente con una incidencia de 1 cada 400-1000 nacimientos vivos y donde la presentación típica consiste en el desarrollo y crecimiento progresivo de quistes en todo el parénquima renal y que resultarán en el crecimiento bilateral de los riñones con aparición de Enfermedad Renal Crónica (ERC) en el 45 al 70% de individuos con edad de 65 años [1]. Fue Pierre Rayer

en 1841 quien escribió, que cuando se sospecha la degeneración quística de los riñones durante la vida, se trata de una enfermedad sin cura. Este concepto se ha mantenido durante el siglo XX. Los conocimientos de esta enfermedad se han incrementado tras la identificación en la década de los 90 de los genes PKD1 y PKD2.

El gen PKD1 se localiza en el cromosoma 16 (16p13.3), contiene 46 exones y se localiza en una región del genoma rica en citosina y guanina. Este gen es responsable de aproximadamente el 78% de los casos de PQRAD, su transcripción permite la síntesis de la poliquistina 1 (PC1), glicoproteína de membrana relacionada con la interacción intercelular y con la matriz intercelular [2].

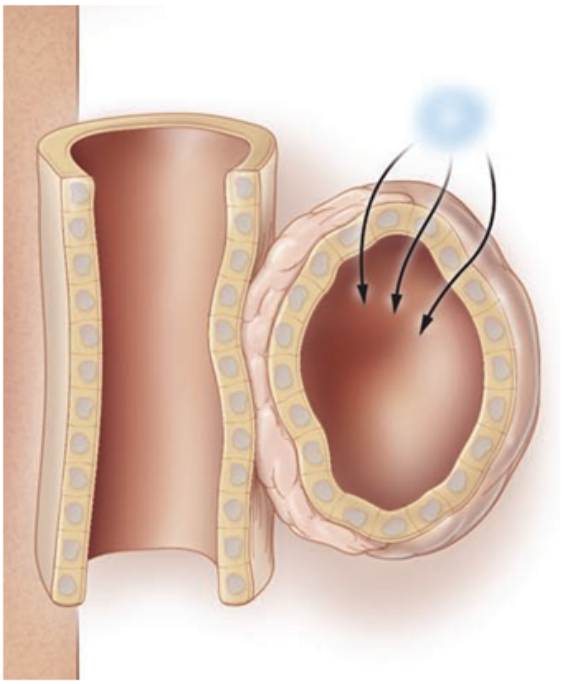
El segundo gen implicado es PKD2 (gen responsable del 15% de los casos), se halla en el brazo largo del cromosoma 4 (4q22.1), [3]. La proteína sintetizada por el gen PKD2; la poliquistina 2 (PC2), es un canal de calcio. Ambas proteínas se localizan en los cilios primarios, presentes en casi todas las células del organismo, por lo que estas enfermedades se llaman actualmente ciliopatías [4].

La pérdida de PC1 o PC2 se asocia con niveles bajos de las concentraciones de calcio intracelular provocando un incremento de la actividad de la adenilciclasa, reducción de la actividad de la fosfodiesterasa-1 e incremento de la concentración de AMPc y con ello aumento de la quistogénesis a través de vías de proliferación y secreción [5] [6] [7]. Se han identificado más de 1500 mutaciones diferentes de PKD1 y PKD2 I [7]. Recientemente se han identificado mutaciones en otros genes que causan una enfermedad poliquística que se asemeja a la PQRAD: GANAB, DNAJB11, ALG9, ALG5 y IFT140 [8] [9] [10] [11]. Las mutaciones espontáneas (casos esporádicos) pueden aparecer hasta en un 10% de los casos [12].

Quistogénesis en la pqrad

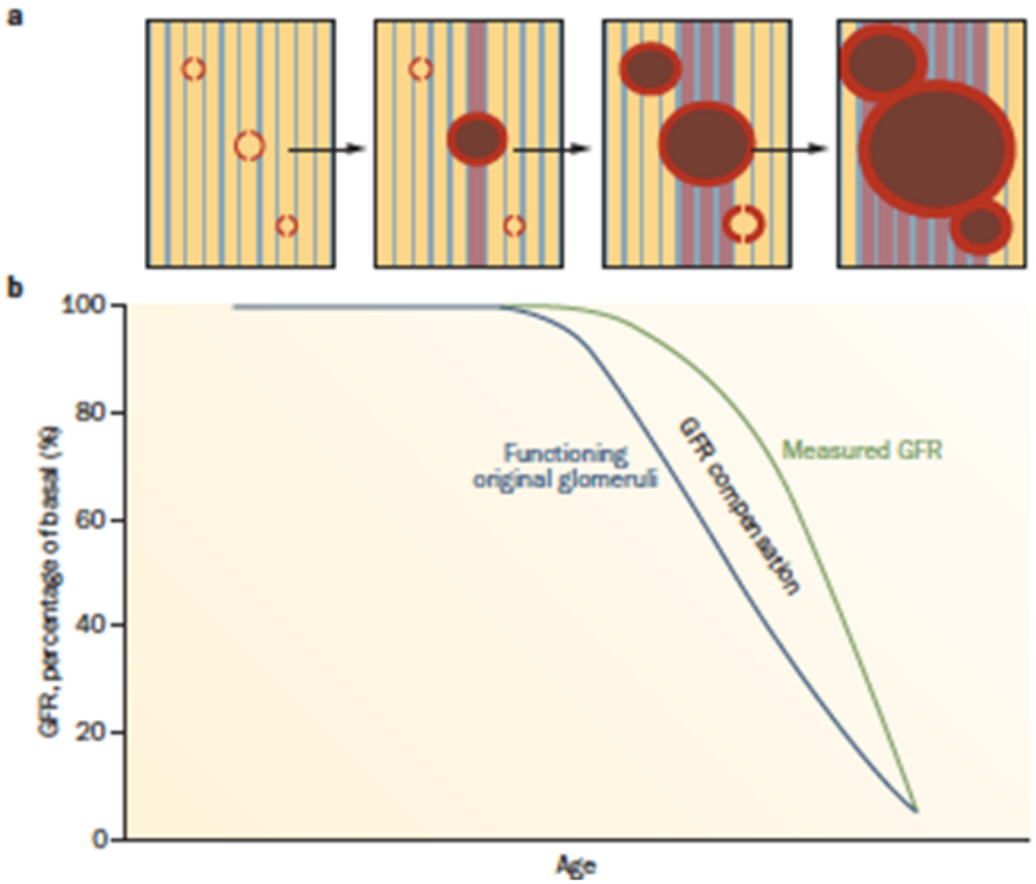
La gran pregunta que permanece hasta hoy, es ¿como de un epitelio tubular renal normal se originan los quistes renales? El desarrollo de los quistes renales involucra la dilatación de los túbulos renales con formación de sacos rellenos de líquido derivado del filtrado glomerular. La expansión de los mismos eventualmente logra la separación de los quistes del túbulo origen (Figura 1). El crecimiento de los nuevos quistes, ya independientes, se debe a la secreción líquida transepitelial y a la proliferación de las células epiteliales quísticas. Esta expansión quística causa cambios parenquimatosos, tales como infiltración de macrófagos, fibrosis y una neovascularización que resultará en fallo renal (Figura 2). Estudios de microdisección precoces en riñones extraidos de pacientes con PQRAD han revelado que los quistes son lesiones focales capaces de afectar cualquier segmento de un túbulo renal normal pero predominan a nivel del túbulo colector. No más del 1-5% de las nefronas desarrollan quistes a pesar de que cada célula de cada túbulo renal porta una mutación germinal PKD1 o PKD2 [11].

Figura 1: Quistogénesis renal



Como consecuencia de alteración en las poliquistinas, los quistes se desarrollan en forma de dilataciones de túbulos renales. A medida que aumenta su tamaño las conexiones con los túbulos desaparecen y se convierten en sacos aislados (Graham N Eng J Med 2008)

Figura 2: Hipótesis de la obstrucción tubular



La compresión de un quiste a los túbulos colindantes produce obstrucción y anula la nefrona que acaba en ese túbulo.
GRANTHAM JJ ET AL NAT REW NEPHROL 2011

Manifestaciones clínicas de la pqrad

La PQRAD se caracteriza por la formación y crecimiento progresivo de quistes bilaterales y múltiples que llegan a provocar la necesidad de TRS entre los 50-75 años. Los típicos síntomas incluyen malestar o dolor abdominal, molestias lumbares, hematuria macroscópica e infecciones de orina. Las manifestaciones renales se ilustran en la (Tabla 1).

Tabla 1. Manifestaciones renales de la PQRAD

Síntomas	Causa
Anomalías de la función renal	Defectos concentración urinaria Reducción amonio urinario Reducción flujo sanguíneo renal
Dolor en zona renal	Rotura quiste Litiasis renal Infección urinaria
Hematuria	Hemorragia quiste Cólico reno-ureteral Carcinoma renal
Proteinuria	En caso de proteinuria, será < 500 mg/d
Hipertensión arterial	SRAA activado Alteración relajación vascular endotelio dependiente Incremento actividad simpática
Progresión de la enfermedad renal	Compresión y atrofia Obstrucción tubular Isquemia renal Inflamación intersticial Apoptosis células túbulo renal

Como se trata de un proceso sistémico se pueden encontrar quistes en el hígado (70%), páncreas (hasta el 10%), bazo, aracnoides, y vesículas seminales. La poliquistosis hepática (PQH) es muy frecuente y aumenta con la edad pero es insólito que se asocie con insuficiencia hepática. Es más frecuente y grave en mujeres demostrándose la dependencia hormonal. Debe diferenciarse de la poliquistosis hepática autosómica dominante que suele cursar sin o con escasos quistes renales y cuya causa es por mutación en diferentes genes [14]. En algunas mujeres la PQH se presenta en forma de hepatomegalia quística dando lugar a problemas derivados de la ocupación de espacio, tales como disconfort, dolor, problemas digestivos y malnutrición. Se ha visto un efecto moderado de los análogos de la somatostatina sobre el volumen hepático [15]. En casos de gran hepatomegalia se hace necesario el trasplante hepático aun funcionando el hígado perfectamente. Se recomienda precaución en la administración de estrógenos exógenos en mujeres debido al riego de empeorar la PQH.

Entre las manifestaciones extrarrenales, las cardiovasculares son las más comunes y a menudo las más peligrosas. La hipertensión arterial ocurre en el 70% de los pacientes, generalmente antes de que ocurra el deterioro de la función renal. Se correlaciona con el aumento del volumen renal, de manera que es poco frecuente en ausencia de nefromegalia. La prevalencia de HTA aumenta con la edad, de manera que a partir de la cuarta o quinta década de la vida es excepcional que los pacientes con PQRAD no presenten HTA. El tratamiento de elección son los inhibidores del sistema renina angiotensina. El objetivo de presión arterial en

individuos entre 18 y 50 años con FGe>60, según el estudio HALT es de 110/75 [16] [17]. La enfermedad valvular cardíaca también es frecuente, con descripciones de prolapso mitral en hasta el 25% de los pacientes [18].

La prevalencia de los aneurismas intracraneales se ha cifrado entre el 9-12%, frente a una prevalencia en la población general del 2-3%. La rotura de los mismos es la complicación más seria de la PQRAD, con una mortalidad del 10-20% y una morbilidad del 50%. En aquellos pacientes con antecedentes familiares de aneurismas intracraneales la prevalencia sube al 21-22% [19] [20]. Recientemente, se ha detectado una mayor prevalencia de aneurismas en mujeres post menopaúsicas atribuyendo un papel a los estrógenos en la protección de cara a esta manifestación extrarrenal [21]. La indicación principal de cribaje de presencia de aneurismas cerebrales es la presencia de antecedentes familiares de los mismos. También en caso de cirugía mayor o síntomas relacionados se recomienda descartarlos. El método de elección es la angioresonancia craneal sin contraste.

Estas manifestaciones renales y extrarrenales de la PQRAD también han sido reportadas en niños e incluso intraútero [18]. Pero en general son muy infrecuentes en edad pediátrica y no se recomienda el estudio de estas.

Diagnóstico diferencial de la pqrad

El diagnóstico diferencial con otras patologías quísticas hereditarias o adquiridas se ilustra en la (Tabla 2).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la PQRAD

Enfermedad	Signos o síntomas diferenciadores	Pruebas diferenciadoras
Enfermedad quística adquirida	• Historia clínica. • ERC preexistente.	• Tamaño renal suele ser pequeño, al contrario de la nefromegalia quística de la PQRAD; raramente puede existir cierta nefromegalia. • Frecuentes quistes hemorrágicos.
Quistes simples	• Común en adultos. Su incidencia aumenta con la edad. Poco frecuente en < 40 años. • Ausencia de historia familiar y no cumple criterios de Pei. • Raramente se complican.	• Diagnóstico basado en ecografía: ausencia de ecos internos, pared bien definida, realce acústico, forma esférica u ovoide. • Se utiliza la clasificación de Bosniak.
Esclerosis tuberosa	• Angiofibromas faciales, manchas hipomelánicas, fibromas ungueales, placas rugosas, *tubers* corticales, nódulos subependimarios, astrocitomas gigantes, linfangioleiomiomatosis pulmonar, rabdomiomas cardiacos, angiomiolipomas renales.	• Análisis mutacional de genes *TSC1* y *TSC2*. • Más frecuente angiomiolipomas que quistes. Más frecuentes en *TSC2* que en *TSC1*. • Síndrome de genes contiguos *TSC2/PKD1*: PQRAD de inicio temprano y esclerosis tuberosa por deleción que abarca ambos genes.
Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL)	• Carcinoma renal, hemangioblastoma retinal o del sistema nervioso central, feocromocitomas, quistes pancreáticos y cistoadenomas epididimarios.	• Análisis mutacional gen *VHL*.
Enfermadad por mutaciones en el gen *HNF1B*	• DM tipo 2, quistes renales, hipoplasia renal, agenesia renal, riñones hiperecoicos, alteraciones genitales, hipomagnesemia.	• Análisis mutacional gen *HNF1-B*.
Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante por mutaciones en los genes *UMOD/MUC1*	• Nefropatía túbulointersticial, gota frecuente o hiperuricemia, a veces quistes en la unión córticomedular.	• RNM muestra a veces quistes en la unión córticomedular. • Análisis mutacional del gen *UMOD* y del gen *MUC1*.
Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante por mutaciones en el gen REN	• ERC, hipotensión, quistes, hiperuricemia, hiperpotasemia	• Análisis mutacional del gen *REN*
Síndrome orofaciodigital tipo 1	• Solo afecta a mujeres. Letal en varones. • Patrón radiológico similar a la PQRAD pero menor aumento de volumen renal en 70% de pacientes adultas.	• Análisis mutacional del gen *OFD1*.
Espongiosis renal o ectasia renal precaliciliar o enfermedad de Cacchi-Ricci	• Ausencia de historia familiar o autosómica dominante. • Imagen radiada por urografía. • Frecuente litiasis. • Dilatación de túbulos colectores a nivel de pirámides.	• UIV.
Poliquistosis renal autosómica recesiva	• Diagnóstico neonatal-infancia habitualmente • Siempre fibrosis hepática mas o menos sintomática • Adultos insuficiencia renal con riñones quísticos de tamaño normal o algo aumentado	• Análisis mutacional gen PKHD1
Síndrome HANAC	• Quistes, hematuria, ERC, rampas musculares, aneurismas intracraneales, cataratas, tortuosidades retinianas	• Análisis mutacional en el gen *COL4A1*
PQRAD ADPLD-PRKCSH ADPLD-SEC63 ADPLD-LRP5 ADPLD-GANAB, ADPLD-ALG8, ADPLD-SEC61B	**PQRAD ERCT PQH** Ausente o leve No Moderada a severa Ausente o leve No Moderada a severa Ausente o leve No Moderada a severa	Análisis mutacional de *PRKCSH, SEC63, LRP5 ADPLD-GANAB, ALG8 y SEC61B*

Diagnóstico por imagen

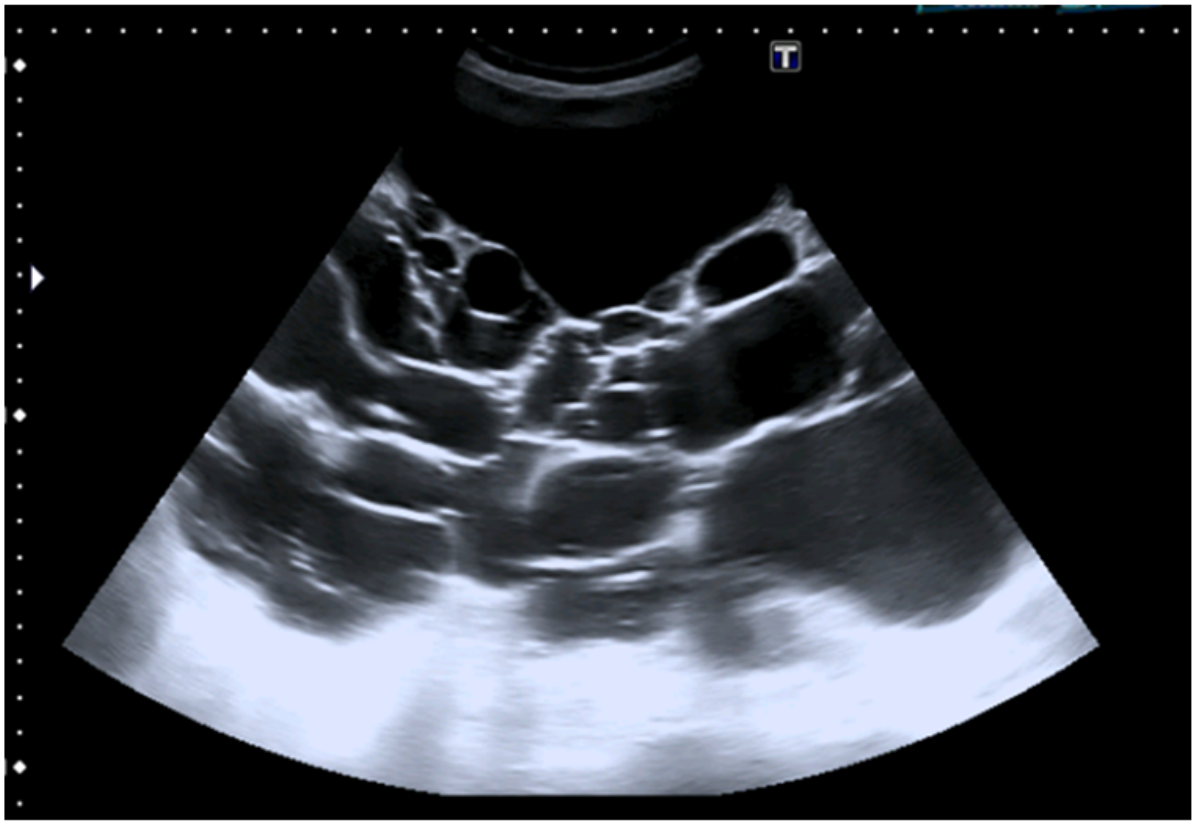
Las pruebas de imagen son generalmente las utilizadas para el diagnóstico clínico de la PQRAD.

La ecografía es la primera herramienta diagnóstica por su carácter no invasivo. Los criterios diagnósticos universalmente aceptados son los elaborados por Pei Y y cols [22] (Tabla 3) (Figura 3).

Tabla 3. Criterios diagnósticos ecográficos para PQRAD

Criterios de Ravine (1994) para los pacientes con riesgo de mutación PKD1:
• Por lo menos 2 quistes en los riñones o 1 quiste en cada riñón en pacientes menores de 30 años
• Por lo menos 2 quistes en cada riñón en pacientes con edades entre 30-59 años
• Al menos 4 quistes en cada riñón en pacientes de 60 años o mayores
Criterios de Pei (2009) para los pacientes con PQRAD con un genotipo desconocido e historia familiar positiva (=Criterios de Ravine modificados):
• Tres o más quistes renales (unilaterales o bilaterales) en pacientes de 15 a 39 años
• Dos o más quistes en cada riñón en pacientes de 40 a 59 años
La presencia de menos de 2 quistes renales ofrece un valor predictivo negativo del 100% y puede considerarse suficiente para descartar la enfermedad en personas en riesgo de más de 40 años.

Figura 3: Riñones Poliquísticos



Riñones desdiferenciados, con múltiples formaciones quísticas, ovoideas, anecoicas, con refuerzo posterior.

La ecografía no es un buen método de medida del volumen renal total (VRT), especialmente si el diámetro renal es mayor de 17 cm.

La Tomografía Axial Computarizada (TC) es más sensible que la ecografía, puede detectar quistes de tan sólo 1-2 mm, así como litiasis pequeñas. Sin embargo, la TC expone a los pacientes a radiación y es más cara, por lo que, aunque permite determinar el VRT, no se usa rutinariamente para el seguimiento de pacientes con PQRAD.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) La RM es capaz de detectar quistes de menor tamaño que la ecografía por lo que se han elaborado unos criterios diagnósticos basados en RM (Tabla 4). La RM se ha establecido como la técnica de elección para establecer volumen renal total [23] [24] [25] aunque también se puede determinar por TC (Figura 4). Actualmente, se utilizar el VRT como herramienta predictiva mediante la clasificación de la clínica Mayo. Esta herramienta permite estimar el riesgo de rápida progresión, tras introducción de los datos de medición por la fórmula de la elipsoide o por estereología. https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754 [23].

Tabla 4: Criterios diagnósticos por resonancia magnética para PQRAD

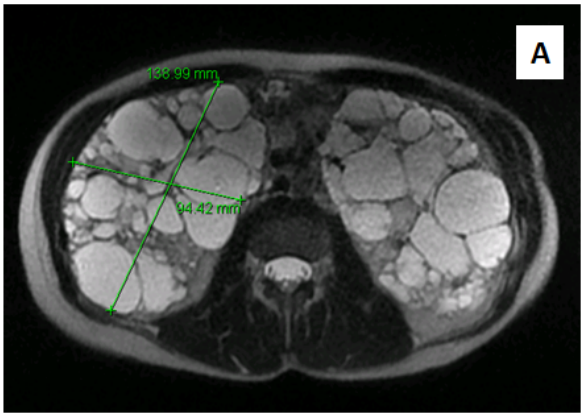
Sujetos entre 16 y 40 años con riesgo de padecer PQRAD:

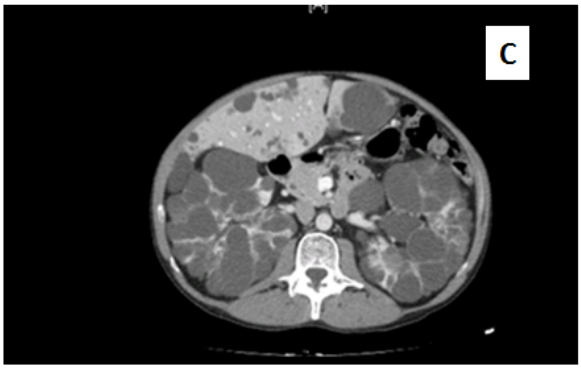
- >10 quistes entre los dos riñones: PQRAD
- < 10 quistes entre los dos riñones: no PQRAD

Sujetos entre 16 y 40 años con riesgo de padecer PQRAD y que deseen ser donantes renales

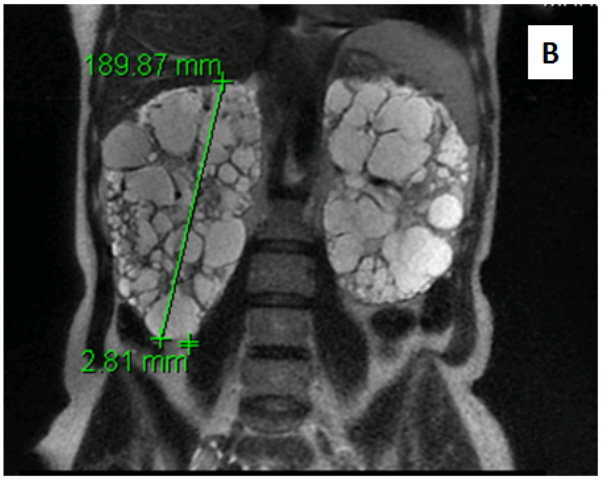
< 5 quistes entre los dos riñones: aceptable como donante

Figura 4: Poliquistosis renal bilateral.





A y B: Resonancia Magnética Nuclear
C: Tomografía Axial Computarzada



En la (Tabla 5) se sugieren las pruebas de imagen a realizar en pacientes con dolor, fiebre o sangrado.

Tabla 5. Pruebas radiológicas en pacientes con PQRAD y dolor, fiebre o sangrado

Prueba	Ventajas	Ventajas adicionales	Desventajas	Indicación
Radiografía simple de abdomen	Económica, accesible		Radiación, no evalúa los quistes	Evaluación inicial de dolor abdominal
Ecografía abdominal/renal	Puede identificar obstrucción de la vía urinaria, litiasis y quise complicado	Diagnóstico de PQRAD, informa de tamaño renal	No diferencia entre infección o hemorragia quística	Evaluación inicial de dolor abdominal/fiebre
TC	Sensible para distinguir litiasis, pueden observarse imágenes sugestivas de hemorragia intraquística reciente, y, a veces, sugerentes de infección (gas, nivel intraquístico, aumente de densidad de la grasa cercana)	Estimación del volumen renal; estimación de la fibrosis interstitial, litiasis*	Radiación, suele identificar múltiples imágenes de quistes complicados, no diferencia bien entre infección o hemorragia quística antigua, con frecuencia no se puede usar contraste por insuficiencia renal, contraste puede iluminar parénquima normal periquiste.	Evaluación inicial de dolor abdominal/fiebre
RM	Secuencias T1 y T2 similares al TC. RM DWI muestra cambios en quistes infectados		Menor disponibilidad, no diferencia entre infección o hemorragia en T1/T2, con frecuencia no se puede usar contraste por insuficiencia renal, contraste puede iluminar parénquima normal periquiste.	Evaluación de fiebre si TC no resolutivo
18F-FDG PET/TC	Prueba de elección para localizar de forma precisa un quiste renal o hepático infectado, puede localizar otros focos de infección		Radiación, caro, poco disponible, no criterios definidos para diagnóstico y seguimiento de quistes infectados, detecta también tumores y hematomas, posible interferencia de la insuficiencia renal en la eliminación del marcador	Toma de decisiones en pacientes con mala evolución cuando ha fracasado imagen tradicional, especialmente si fiebre persistente
Gammagrafía con leucocitos marcados con Galio o Indio radiactivos	Localiza la inflamación		Poco disponible, preparación tarda 48h, requiere manipulación externa de leucocitos, poca precisión, solo es positivo en 50% de los casos	Considerar si no disponibilidad de PET/TAC cuando ha fracasado imagen tradicional
Arteriografía	Diagnóstico y posible tratamiento de hemorragia quística activa grave		Radiación, invasivo, posible nefrotoxicidad por contraste	Hemorragia grave

TC: tomografía axial computerizada, RM: resonancia nuclear magnética, DWI: diffusion-weighted imaging.

Diagnóstico genético

Idealmente se debería realizar siempre pero debido al coste y volumen de pacientes se aconseja restringirlo a las indicaciones abajo mencionadas. El diagnóstico que se realiza actualmente es la identificación de la mutación por técnicas de secuenciación masiva (panel de genes preferentemente o exoma con una peor cobertura de ciertas regiones de PKD1).

Brevemente, las indicaciones básicas del diagnóstico genético son las siguientes (GUIAS PQRAD 2020):

1. El diagnóstico genético de rutina de la PQRAD no está recomendado, si el diagnóstico clínico y por imagen es claro (sin grado de recomendación).

2. Las situaciones específicas en las que el diagnóstico genético de PQRAD está indicado son:

Donante vivo potencial de una familia con PQRAD

Pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD, con diagnóstico clínico incierto, debut muy temprano de la enfermedad, diagnóstico genético preimplantacional y síntomas urológicos o HTA antes de los 35 años para definición del riesgo de rápida progresión e indicación de tratamiento específico.

3. El análisis mutacional de PKD1, PKD2, GANAB y DNAJB es actualmente el método de diagnóstico genético de elección en la PQRAD.

4. Es muy recomendable la secuenciación masiva de PKD1, PKD2, GANAB y DNAJB junto con un amplio panel de otros genes también asociados a enfermedades renales quísticas en los pacientes que presentan fenotipos atípicos.

Asesoramiento genético

Todo paciente con PQRAD tiene derecho a recibir asesoramiento genético. Debe recibir información sobre las opciones reproductivas que tiene: aceptar el 50% de riesgo de tener un hijo con la enfermedad, inseminación de donante u ovodonación, diagnóstico prenatal o diagnóstico genético preimplantacional.

Criterios de rápida progresión

Los criterios directos de rápida progresión se basan fundamentalmente en las modificaciones del filtrado glomerular estimado y en las tasas de crecimiento renal [26] [27] [28] [29] [30]. Pero este concepto está en constante modificación por lo que se recomienda seguir las guías clínicas españolas de PQRAD (GUIAS PQRAD 2020).imagen del algoritmo

Embarazo y pqrad

El embarazo no se recomienda en mujeres con PQRAD y ERC estadios 3-5, excluyendo las pacientes trasplantadas. Las gestantes hipertensas con PQRAD deberían ser controladas como embarazo de alto riesgo pues tiene un mayor riesgo de preeclamsia. Las mujeres con PQRAD embarazadas, normotensas y con función renal normal no precisan un seguimiento especial, aunque debe prestarse especial atención al control de la tensión arterial. Se recomienda suspender IECA/ARAII preconcepcional debido a los riesgos de teratogenicidad. Así mismo se recomienda suspender Tolvaptan durante el embarazo y usar contracepción durante su uso.

Se desaconseja el proceso de fecundación in vitro, debido al tratamiento hormonal inherente al mismo, en mujeres con poliquistosis hepática importante.

Carcinoma renal

La prevalecía de carcinoma renal no está aumentado en la PQRAD. Pero ante una hematuria macroscópica que dure más de una semana o si el episodio inicial se produce después de los 50 años, se debe realizar una prueba de imagen para descartarlo.

Tratamiento

Tratamiento renal sustitutivo

Los pacientes con mutación en PKD1 suelen requerir TRS en la sexta década de la vida mientras que los que tienen la mutación en PKD2 lo hacen en la octava década de promedio. La diálisis peritoneal y la hemodiálisis son modalidades de TRS válidas para pacientes con PQRAD. El trasplante renal es la forma recomendada de TRS. El trasplante de donante vivo es una opción válida a considerar por su mejor supervivencia renal. Siempre debe descartarse la enfermedad en un donante emparentado.

La nefrectomía nativa electiva debe considerarse antes del trasplante renal cuando el tamaño del riñón impide la colocación adecuada del injerto y en casos con hemorragia o infección persistente.

Tratamiento Medidas Generales

Se deben implementar cambios en el estilo de vida: mantener un peso adecuado, realizar ejercicio aeróbico de forma regular y limitar el consumo de sal a un máximo de 5-6 g/d.

Se recomienda realizar automedida de la presión arterial o monitorización ambulatoria de la presión arterial para conseguir un diagnóstico precoz de HTA.

El tratamiento farmacológico antihipertensivo debería incluir un inhibidor del SRAA como primera opción, en base a sus teóricas ventajas [31].

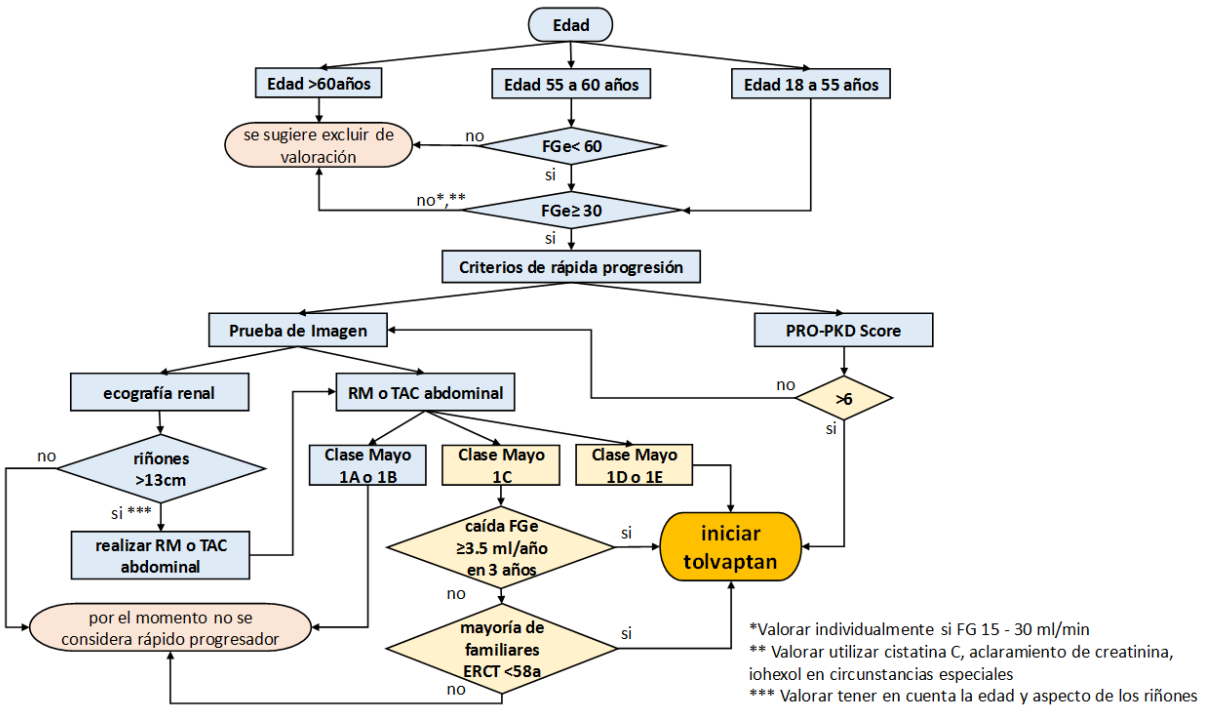
Ingesta líquida: aunque persiste como objeto de debate, la ingesta libre de agua debe ser recomendada (siempre que no tenga otras contraindicaciones), no solo por los beneficios en la supresión de vasopresina, sino por la profilaxis de la nefrolitiasis [32] [33].

Tolvaptán

El tolvaptán es el único fármaco aprobado para el tratamiento de la PQRAD. Los ensayos clínicos Tempo 3:4 y REPRISE permitieron la aprobación del fármaco [34] [35]. El tolvaptán debe tomarse dos veces al día. La dosis matutina debe ser al menos 30 minutos antes del desayuno y la segunda dosis 8 horas después. El tolvaptán reduce la caída del filtrado glomerular y reduce la tasa de crecimiento renal, retrasando varios años la necesidad de TRS.

En la (Figura 5) se muestra el algoritmo de definición de rápida progresión según el documento de consenso de PQRAD de la S.E.N.

Figura 5: Algoritmo Diagnóstico para Rápidos Progresadores



Se debe realizar una cuidadosa selección de aquellos pacientes candidatos a iniciar el tratamiento con tolvaptán, valorando contraindicaciones, efectos adversos y estilo de vida del paciente, por lo que la decisión se debe tomar conjuntamente.

Entre sus efectos adversos, el más frecuente es la acuaresis que presentan los pacientes (65-95%), por lo que se debe mantener una ingesta líquida en consonancia [36]. Existe una especial llamada de control a la hepatotoxicidad idiosincrática, poco frecuente, pero con posibilidad de daño hepático grave. Con el fin de controlar este efecto, se deben monitorizar las transaminasas mensualmente durante los primeros 18 meses de tratamiento y cada 3 meses a partir de los 18 meses. Algunos estudios han comunicado un efecto sostenido y acumulativo del tolvaptán hasta once años después [37]. El impacto del tolvaptán sobre la pérdida del filtrado glomerular es, en términos porcentuales, similar al del bloqueo de SRA en otras nefropatías.

En la actualidad hay varios ensayos clínicos en marcha con nuevas moléculas para la PQRAD. Los ensayos de venglustat y lixivaptan se ha detenido por ineficacia y toxicidad hepática respectivamente.

Referencias bibliográficas

1. Soroka S, Alam A, Bevilacqua, Girard LPh, Komenda P, Loertscher R et al. Assessing Risk of Disease Progression and Pharmacological Management of ADPKD: A Canadian Expert Consensus. Can J of Kidney Health and Disease 2017; 4:1-12.

2. International Polycystic Kidney Disease Consortium. Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. Cell 1995; 81:289-98.

3. Mochizuki T, Wu g, Hayashi T et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. Science 1996; 272:1339-42.

4. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. Kidney Int 2009; 76:149-168.

5. Cai Y, Fedeles SV, Dong K, et al. Altered trafficking and stability of polycystins underlie polycystic kidney disease. J Clin Invest 2014; 124: 5129–44.

6. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Le Meur Y, Chen JM, Ferec C. Genetics and pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease: 20 years on. Hum Mut 2014; 35: 1393–406.

7. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic complexity of autosomal dominant polycystic kidney and liver diseases. J Am Soc Nephrol 2018; 29: 13–23.

8. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, et al. Mutations in GANAB, encoding the glucosidase iialpha subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. Am J Hum Genet 2016; 98: 1193–207.

9. Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, et al. Monoallelic mutations to DNAJB11 cause atypical autosomal-dominant polycystic kidney disease. Am J Hum Genet 2018; 102: 832–44.

10. PMID: 34890546

11. PMID: 35896117

12. Grantham JJ. Autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2008; 359:1477-85.

13. Seeger-Nukpezah T, Geynisman DM, Nikonova AS, et al. The hallmarks of cancer: relevanceto the pathogenesis of polycystic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2015; 11:515-34.

14. Qian Q, Li A, King B, et al. Clinical profile of autosomal dominant polycystic liver disease. Hepatology 2003; 37:164-71.

15. PMID: 35728731

16. PMID 25399733

17. PMID 22205355

18. Boucher C and Sandford R. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD, MIM 173900, PKD1 and PKD2 genes, protein products known as polycystin-1 an polycystin-2). Eur J Hum Genet 2004; 12:347-54.

19. Irazabal MV, Huston J 3rd, Kubly V, Rossetti S, Sundsbak JL, Hogan MC, Harris PC, Brown RD Jr, Torres VE: Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6:1274–85.

20. PMID: 35108395

21. PMID: 35108395

22. Pei Y, Obaji J, Dupuis A et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. J Am Soc Nephrol 2009; 20:205-212.

23. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ, Sundsbak JL, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. J Am Soc Nephrol 2015; 26(1):16072.

24. Harris PC, Rossetti S. Molecular diagnostics for autosomal dominant polycystic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2010; 6:197-206.

25. Pei Y, Hwang Y-H, Conklin J, et al. Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2015; 26:746-753. ?

26. PMID: 35134221

27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013; 3:1-150.

28. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H, Capasso G, Covic A, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERAEDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. Nephrol Dial Transplant 2016; 31:33748.

29. Ars E, Bernis C, Fraga G, Martínez V, Martins J, Ortiz A, et al. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2014; 29 (Suppl 4):95105.

30. Furlano M, Loscos I, Martí T, Bullich G, Ayasreh N, Rius A, Roca L, Ballarín J, Ars E, Torra R. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Clinical Assessment of Rapid Progression. Am J Nephrol 2018; 48(4):308-317.

31. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood Pressure in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med. 2014. doi:10.1056/NEJMoa1402685

32. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone R. Autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet 2019; 393:919-35.

33. Torres V. Water for ADPKD? Probably, Yes Water for ADPKD? Probably, Yes. J Am Soc Nephrol 17: 2089–2091, 2006. doi: 10.1681/ASN.2006060603

34. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2012; 367(25):240718.

35. PMID: 29105594

36. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. Nephrol Dial Transplant. 2018;32(7):1262. doi:10.1093/ndt/gfx043.

37. Edwards ME, Chebib FT, Irazabal M V, et al. Long-Term Administration of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(8):1153-1161. doi:10.2215/CJN.01520218

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/poliquistosis-renal-autosomica-dominante/