



Poliquistosis renal autosómica dominante

Guías clínicas españolas

Elisabet Ars, Carmen Bernis, Gloria Fraga, Mónica Furlano, Víctor Martínez, Judith Martins, Alberto Ortiz, José Carlos Rodríguez-Pérez, Laia Sans, Roser Torra en nombre del grupo de trabajo de Enfermedades Renales Hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología



Guías clínicas españolas de poliquistosis renal autosómica dominante

Revisión 2017

Autores

Elisabet Ars¹, Carmen Bernis², Gloria Fraga³, Mónica Furlano⁴, Víctor Martínez⁵, Judith Martins⁶, Alberto Ortiz⁷, José Carlos Rodríguez-Pérez⁸, Laia Sans⁹, Roser Torra⁴ en nombre del grupo de trabajo de Enfermedades Renales Hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología*

- ¹ Laboratorio de Biología Molecular, Fundació Puigvert, Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau (IIB-Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, REDinREN, Instituto de Investigación Carlos III, Barcelona
- ² Servicio de Nefrología, Hospital de la Princesa, REDinREN, Instituto de Investigación Carlos III, Madrid
- ³ Sección de Nefrología pediátrica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona
- ⁴ Enfermedades Renales Hereditarias. Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau (IIB-Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, REDinREN, Barcelona
- ⁵ Servicio de Nefrología, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia
- ⁶ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Getafe, Universidad Europea de Madrid, Madrid
- ⁷ Servicio de Nefrología. IIS-Fundacion Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, IRSIN, REDinREN, Madrid
- ⁸ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria
- ⁹ Servicio de Nefrología, REDinREN, Instituto de Investigación Carlos III, Hospital del Mar, Barcelona

*Otros autores que han contribuido del grupo de trabajo de enfermedades renales hereditarias: María Vanessa Pérez Gómez, Gloria Antón Pérez, Nadia Ayasreh

Correspondencia

Dra. Roser Torra
Enfermedades Renales Hereditarias
Fundació Puigvert

Cartagena, 340-350
08025 BARCELONA (SPAIN)
Tel 34 93 4169700
Fax 34 93 4169730
rtorra@fundacio-puigvert.es



Agradecimientos

Las guías clínicas españolas de PQRAD están avaladas por la Sociedad Española de Nefrología (SEN), la Red Española de Investigación Renal (REDinREN) y la asociación de pacientes: Asociación de Investigación y de Información sobre las Enfermedades Renales Hereditarias (AIRG-E).

Contenido

	Introducción	6
1	Diagnóstico	8
2	Manejo de la hipertensión arterial y el riesgo cardiovascular	15
3	Progresión de la enfermedad renal crónica en la PQRAD	17
4	Dolor agudo o crónico, infección quística y sangrado	21
5	El tratamiento renal sustitutivo en la PQRAD	26
6	Enfermedad poliquística hepática	28
7	Aneurismas intracraneales	32
8	Manejo de la poliquistosis renal autosómica dominante en la infancia	34
9	Tratamiento específico de la poliquistosis renal autosómica dominante. Tratamiento con tolvaptán	36
	Referencias bibliográficas	38

Introducción

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. Su prevalencia estimada está muy discutida y oscila entre 1 de cada 1000 personas y 1 de cada 2000^{1,2}. Los pacientes con PQRAD constituyen entre un 6 y un 10%, aproximadamente, de la población en diálisis o trasplante renal, siendo por lo tanto, una enfermedad con un gran impacto social^{3,4}. Se caracteriza por la progresiva aparición de quistes renales que suelen conducir a la enfermedad renal crónica terminal (ERCT), generalmente en la edad adulta. Así mismo se asocia a manifestaciones sistémicas tales como: hipertensión arterial, aneurismas intracraneales, poliquistosis hepática, anomalías valvulares y quistes en otros órganos. Durante las últimas tres décadas se han producido grandes avances en el conocimiento de la enfermedad. A mitad de los años noventa se identificaron los genes causantes de la PQRAD: *PKD1* y *PKD2*^{5,6}; y en 2016 se identificó un tercer gen causante de la PQRAD denominado *GANAB*⁷ (OMIM# 600666) que da lugar a un porcentaje muy bajo de casos de PQRAD con un fenotipo renal leve y afectación hepática variable. Con el descubrimiento de *PKD1* y *PKD2*, se estudiaron las proteínas para las que codifican estos genes: las poliquistinas 1 y 2. El conocimiento sobre la enfermedad se amplió al localizar estas proteínas en el cilio primario y descubrir las anomalías que presenta la célula tubular renal en los afectos por PQRAD⁸. La sobreexpresión o déficit de ciertas moléculas en la célula poliquística ha hecho que éstas se convirtieran en dianas terapéuticas, de manera que actualmente hay varios fármacos en estudio como tratamiento de la enfermedad. En el año 2014 se aprobó en Japón y en el 2015 en Canadá y Europa, la utilización de tolvaptán para el tratamiento de los pacientes mayores de 18 años con PQRAD en estadios 1-3 al inicio del tratamiento y signos de progresión rápida de la enfermedad⁹.

Existen escasos ensayos controlados aleatorios prospectivos así como pocos estudios clínicos que incorporen un diseño experimental para el diagnóstico y manejo de la PQRAD. Dichos estudios son difíciles de realizar debido al número relativamente bajo de pacientes en cada centro así como a la heterogeneidad, con respecto a la presentación clínica, de la enfermedad. Las recomendaciones de consenso de las presentes guías clínicas se basan

en gran medida en la experiencia y las opiniones de los autores, así como en una búsqueda en la literatura. Se han utilizado la Cochrane Library, MEDLINE y la base de datos de Revisiones Sistemáticas (hasta el 1 de Julio de 2017). Se hicieron búsquedas, en inglés y castellano, utilizando los términos de búsqueda " PQRAD " o " riñón poliquístico " en combinación con los términos "diagnóstico" o " imágenes " o "gen " o " hipertensión "o" IRC "o" enfermedad renal crónica "o" insuficiencia renal crónica "o" ERT "o" enfermedad renal terminal "o" diálisis "o" trasplante "o" infección "o " dolor "o" hígado "o" aneurisma "o " cáncer " o" embarazo "o " niños " o "tolvaptán". En gran medida, seleccionamos las publicaciones de los últimos 10 años, pero no se excluyeron las publicaciones más antiguas relevantes. Se han tenido especialmente en cuenta las recientes KDIGO (*Kidney Disease Improved Global Outcomes*) en PQRAD¹⁰. También se revisaron las listas de referencias de los artículos identificados y seleccionaron aquellos que se juzgó pertinente. Los artículos de revisión se citan con el fin de ofrecer a los lectores más detalles de los que se exponen en estas guías clínicas. Los autores han pretendido que esta guía sea concisa y muy práctica y que uniformice, en la medida de lo posible, la asistencia a los pacientes con PQRAD.

Los autores son miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedades Renales Hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología. Firman las guías en orden alfabético, menos el último autor. Los autores llegaron a un consenso sobre las recomendaciones y consideraron que los beneficios de seguirlas superaban los riesgos potenciales. Los niveles de evidencia son mayoritariamente bajos: niveles C y D de acuerdo con el Centro para la Medicina Basada en la Evidencia (Universidad de Oxford) (<http://www.cebm.net/?o=1025>). En estas guías se abordan los siguientes aspectos de la enfermedad: diagnóstico, hipertensión, dolor, evaluación de la progresión de la enfermedad renal, enfermedad renal terminal, poliquistosis hepática, aneurismas intracraneales, otras características extrarrenales, tratamiento específico de la enfermedad y PQRAD en los niños. La versión inicial de estas guías fue publicada en el año 2014¹¹.

Diagnóstico

1

Dado que la PQRAD es una enfermedad autosómica dominante, los hijos de padres afectados tienen un 50% de probabilidades de desarrollar la enfermedad. Debido a su alta penetrancia, el salto de una generación es muy poco probable. Actualmente, la ecografía se utiliza para detectar y diagnosticar la enfermedad en las personas con un familiar afectado. El diagnóstico de los casos esporádicos, que representan el ~10% de los pacientes, se basa en las características clínicas de la enfermedad, pero a veces es preciso un estudio genético, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad. La PQRAD debe distinguirse de otras causas de quistes renales tales como quistes simples, poliquistosis renal autosómica recesiva, nefropatía por mutaciones en HNF1B y otras enfermedades renales quísticas (Tabla 2). En un adulto, la presencia de riñones quísticos aumentados de tamaño, disminución del filtrado glomerular, hipertensión y quistes hepáticos es altamente sugestiva de PQRAD. Sin embargo, con frecuencia, no todos estos rasgos clínicos están presentes y el diagnóstico se hace más complicado. En estos casos, el estudio genético resulta de gran utilidad.

RECOMENDACIONES

1. Se debe aconsejar a un paciente diagnosticado de PQRAD que informe a sus familiares de primer grado sobre el diagnóstico y debe ofrecerse a los mismos el despistaje de la enfermedad (D).
2. Debe ofrecerse siempre consejo genético (C).

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DE LA PQRAD

La ecografía es la técnica de imagen más utilizada para el diagnóstico y seguimiento de la PQRAD. Esta técnica permite detectar quistes de 1 cm de diámetro, está ampliamente disponible, es barata y no requiere radiación o contraste. La nueva generación de ecógrafos proporciona una resolución de hasta 2-3 mm, aunque esto depende del hábito corporal del paciente y de la experiencia del ecografista. La ecografía también es útil para explorar la afectación extrarrenal abdominal de la PQRAD, tal como quistes hepáticos o pancreáticos, que apoyan el diagnóstico de la PQRAD.

Se han definido los criterios diagnósticos mediante ecografía y están disponibles para los pacientes con mutaciones en el gen *PKD1*¹² y para los pacientes con antecedentes familiares pero genotipo desconocido¹³ (Tabla 1). La sensibilidad de la ecografía clásica para pacientes *PKD1* es significativamente mayor que para los pacientes *PKD2*.

La tomografía computarizada (TC) es más sensible que la ecografía clásica y puede detectar quistes de tan sólo 0,2 cm, así como litiasis, por otro lado, es mejor que la ecografía en la identificación de tumores renales. Sin embargo, la TC expone a los pacientes a radiación y es más cara, por lo que no se usa rutinariamente para el seguimiento de la PQRAD, sin embargo es una buena opción para determinar el volumen renal.

La resonancia magnética (RM) es más sensible que la ecografía o la TC. Puede ser aún más útil para distinguir el carcinoma de células renales de quistes simples. Resulta ser la mejor técnica de imagen para definir el volumen renal. Existen diferentes aproximaciones

Tabla 1. Criterios diagnósticos ecográficos para la PQRAD

Criterios de Ravine (1994) para los pacientes con riesgo de mutación *PKD1*:

- Por lo menos 2 quistes en los riñones o 1-1 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):

- 3 o más quistes renales (unilaterales o bilaterales) en pacientes de 15 a 39 años.
- 2 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.

para determinar el volumen renal pero actualmente se considera que la aproximación mediante la fórmula del elipsoide es la más coste-efectiva¹⁴⁻¹⁷. Recientemente se han sugerido criterios de diagnóstico de la PQRAD mediante RM¹⁸.

RECOMENDACIONES

1. La ecografía es la herramienta diagnóstica de cribaje recomendada para los familiares de un caso índice. Se deben utilizar los criterios definidos en la Tabla 1 (C).
2. La TC se debe utilizar en casos dudosos o en aquellos con sospecha de otra patología renal asociada tal como litiasis o tumores (D). También puede ser utilizada para definir que pacientes son progresadores rápidos mediante determinación del volumen renal total.
3. La RM se debe reservar para:
 - definir qué pacientes son progresadores rápidos (C).
 - para distinguir un quiste renal de un tumor, en algunos casos (C).
 - para el seguimiento del volumen renal en ensayos clínicos (C).

DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA PQRAD

En la actualidad el diagnóstico genético de la PQRAD es asequible pero sigue teniendo un coste no despreciable, por lo que se indica en ciertas circunstancias. Las indicaciones para el estudio genético de PQRAD son (ver también tabla 3):

1. Sujetos jóvenes que requieren confirmar/descartar el diagnóstico de PQRAD, tales como familiares de pacientes con PQRAD candidatos a donante vivo con una ecografía no concluyente.
2. Pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD, debido al solapamiento fenotípico con otras enfermedades renales quísticas.

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 menores de 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, <i>tubers</i> corticales, nódulos subependimarios, astrocitomas gigantes, linfangioleiomiomatosis pulmonar, rabdomiomas cardíacos, angiomiolipomas renales.	• Análisis mutacional de genes <i>TSC1</i> y <i>TSC2</i>. • Más frecuente angiomiolipomas que quistes. Más frecuentes en <i>TSC2</i> que en <i>TSC1</i>. • Síndrome de genes contiguos <i>TSC2/PKD1</i>: PQRAD de inicio temprano y esclerosis tuberosa por delección 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 <i>VHL</i>.
Enfermedad por mutaciones en el gen <i>HNF1B</i>	• DM tipo 2, quistes renales, hipoplasia renal, agenesia renal, riñones hiperecoicos, alteraciones genitales.	• Análisis mutacional gen <i>HNF1B</i>.
Nefropatía túbulo intersticial autosómica dominante (NTAD) NTAD-UMOD NTAD-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 <i>UMOD</i> y del gen <i>MUC1</i>.
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 <i>OFD1</i>.
Espongiosis renal o ectasia renal precalicular 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 más o menos sintomática. • En adultos insuficiencia renal con riñones quísticos de tamaño normal o mínimamente aumentado.	• Análisis mutacional gen <i>PKHD1</i>.
Carcinoma papilar familiar	• Lesiones sólidas, no quísticas.	• Análisis mutacional gen <i>MET</i>. • TC/RM.

TC: tomografía computarizada, RM: resonancia magnética, UIV: urografía intravenosa

- 3. Pacientes con diagnóstico por la imagen equivoco o atípico (por ejemplo, poliquistosis renal (PQR) marcadamente asimétrica, insuficiencia renal sin nefromegalia significativa); severidad de la enfermedad muy discordante entre miembros de una misma familia; PQR muy leve; PQR de debut muy temprano y grave o PQR con características sindrómicas.
- 4. Pacientes que desean consejo genético, especialmente las parejas que solicitan un diagnóstico genético preimplantacional (DGP).
- 5. Pacientes con síntomas urológicos atribuibles a la PQRAD o HTA antes de los 35 años, en los que la identificación de la mutación causante permite aplicar el PROPKD score para determinar si son rápidos progresadores candidatos a ser tratados.

En ausencia de las indicaciones arriba mencionadas, el diagnóstico genético únicamente para determinar si el gen causante de la enfermedad es *PKD1*, *PKD2* o *GANAB*; o determinar el tipo de mutación, es actualmente cuestionable dado que existe una considerable variabilidad clínica asociada a cada gen y al tipo de mutación y el resultado no modificará la aproximación terapéutica de forma significativa. No obstante, cabe destacar que recientemente se ha descrito una importante correlación genotipo-fenotipo¹⁹: las mutaciones *PKD1* truncantes (aquellas que generan una proteína con un tamaño inferior al de la proteína normal o hay ausencia de proteína) tienen peor pronóstico que las mutaciones *PKD1* no-truncantes (aquellas que generan una proteína con un cambio de aminoácido o una inserción/delección de un número de aminoácidos inferior a 5).

El DGP (diagnóstico genético preimplantacional) es una de las opciones reproductivas actualmente disponibles que debe explicarse en el consejo genético reproductivo de los pacientes con PQRAD. Es una técnica de reproducción asistida que incluye un diagnóstico genético de los embriones y la selección de los embriones libres de la enfermedad para su transferencia en el útero materno. Una de las ventajas del DGP con respecto al diagnóstico prenatal es que evita tener que recurrir a la interrupción del embarazo. No obstante, presenta inconvenientes como la necesidad de la identificación de la mutación causal (no factible en aproximadamente el 10% de casos), requiere un proceso de fecundación *in vitro* (tratamiento hormonal desaconsejado en mujeres con poliquistosis hepática importante), la tasa de embarazo es aproximadamente del 40%, tiene un elevado coste económico, puede ser cuestionable éticamente (especialmente en casos leves) y se asocia a un importante impacto físico y psicológico sobre todo para la mujer.

RECOMENDACIONES

- 1. El diagnóstico genético de rutina de 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 predecir una rápida progresión (Tabla 3) (D).

Actualmente, la metodología más utilizada para el diagnóstico genético de la PQRAD es el análisis mutacional de los genes *PKD1* y *PKD2*. Existen dos técnicas para la secuenciación:

Tabla 3. Indicaciones para el diagnóstico genético de PQRAD

a) Características individuales • <i>Donante vivo potencial</i>: Hay que valorar cada caso de forma individualizada teniendo en cuenta la edad, la severidad de la enfermedad en la familia y las pruebas de imagen. • <i>Pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD</i>. Especialmente indicado: - Cuando los hallazgos radiológicos son atípicos (por ejemplo, asimetría renal muy marcada, múltiples quistes pequeños, insuficiencia renal en presencia de riñones quísticos de tamaño normal). - En pacientes con una afectación muy leve. - En pacientes con manifestaciones extrarrenales atípicas de PQRAD. • <i>Pacientes con un inicio muy precoz de la enfermedad</i>: - En familias con presentación típica de PQRAD pero con un familiar con presentación muy precoz, el estudio genético puede identificar un alelo hipomórfico además del alelo con la mutación patogénica o un alelo hipomórfico en ambas copias de <i>PKD1</i>. - En pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD y en los que no se han identificado mutaciones en el gen <i>PKHD1</i> (causante de la poliquistosis renal autosómica recesiva) o con características radiológicas de PQRAD. • <i>Pacientes con o sin antecedentes familiares que desean un futuro diagnóstico genético preimplantacional o prenatal</i>. • <i>Pacientes con HTA y/o síntomas urológicos atribuibles a la PQRAD antes de los 35 años para poder etiquetarlos de rápidos progresadores</i>.
b) Características familiares Familias con múltiples familiares con quistes renales con patrón radiológico atípico de PQRAD, candidatos a un diagnóstico diferencial de otras enfermedades renales quísticas.

ción: la secuenciación masiva (también denominada Next-Generation Sequencing o NGS) y la secuenciación clásica de Sanger.

La secuenciación masiva permite la secuenciación simultánea de *PKD1*, *PKD2* y *GANAB*, reduciendo el tiempo y el coste del análisis mutacional²⁰⁻²². Además es posible secuenciar estos genes junto con un amplio panel de otros genes también asociados a enfermedades renales quísticas, lo que tiene especial interés en pacientes que presentan fenotipos atípicos para el diagnóstico diferencial de la PQRAD (Tabla 1). Existe evidencia de que pacientes con una presentación más temprana y grave de la enfermedad que sus familiares, además de la mutación familiar, pueden tener también alterada la otra copia del gen *PKD1* con un alelo hipomórfico (variante de secuencia que genera una proteína parcialmente funcional)^{23,24} o con una mutación en otro gen causante de PQR como *HNF1B* o *PKHD1*^{25,26}.

La secuenciación clásica de Sanger implica el análisis secuencial (no simultáneo) de los 46 exones y regiones intrónicas flanqueantes de *PKD1* y los 15 de *PKD2*. Generalmente se inicia el análisis de *PKD1*, dado que es el causante del 85% de los casos PQRAD²⁷. No obstante, si algún familiar ha llegado a insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) después de los 70 años se inicia el análisis con la secuenciación de *PKD2*.

En caso que la secuenciación no permita identificar ninguna mutación claramente patogénica (truncante) debe realizarse también la técnica MLPA (*Multiplex ligation-dependent probe amplification*), que detecta grandes deleciones y duplicaciones en aproximadamente un 4% de los casos²⁸.

La principal limitación del análisis mutacional es que la sensibilidad de la técnica es siempre inferior al 100%, por lo que no identificar una mutación no permite ni descartar ni confirmar la sospecha diagnóstica. No obstante, los estudios en grandes cohortes han reportado una elevada sensibilidad de entre el 88-94%²⁹.

Las dificultades del análisis mutacional de *PKD1* y *PKD2* residen principalmente en:

- 1) la elevada heterogeneidad alélica de estos genes, de manera que una misma mutación no se encuentra en más del 2% de familias.
- 2) la complejidad de *PKD1*, debido a la existencia de 6 pseudogenes con secuencia 98% idéntica en los exones 1-33 al gen *PKD1*.
- 3) la dificultad de clasificar las mutaciones no truncantes en patogénicas, hipomórficas o benignas.
- 4) la existencia de mosaicismo.

Por todo ello es importante que el diagnóstico genético sea realizado por laboratorios con la experiencia apropiada.

El diagnóstico genético basado en análisis de ligamiento en familias ha quedado en la actualidad obsoleto, debido a que requiere la participación de al menos tres miembros de la familia diagnosticados de PQRAD con certeza absoluta. Por ello no puede utilizarse en los pacientes que no tienen antecedentes familiares ni en casos dudosos. Además este análisis no es aplicable, o puede conducir a falsos resultados, si existen mutaciones de novo, alelos hipomórficos^{23,24}, recombinaciones y mosaicismo³⁰.

El gen *GANAB* ha sido descrito recientemente como causante de poliquistosis renal y hepática en familias con fenotipo típico de poliquistosis sin mutación previa identificada en *PKD1* o *PKD2*⁷. Por lo tanto, a pesar de su baja prevalencia, es importante incluirlo en el estudio genético.

RECOMENDACIONES

1. El análisis mutacional de *PKD1*, *PKD2* y *GANAB* es actualmente el método de diagnóstico genético de elección en la PQRAD (D).
2. Es muy recomendable la secuenciación masiva de *PKD1*, *PKD2* y *GANAB* junto con un amplio panel de otros genes también asociados a enfermedades renales quísticas en los pacientes que presentan fenotipos atípicos (D).

2 Manejo de la hipertensión arterial y el riesgo cardiovascular

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es una manifestación muy frecuente en los pacientes con PQRAD. El 60% de los pacientes la desarrollan antes de presentar alteraciones en la función renal³¹. La utilización de técnicas de medida de presión arterial ambulatoria como la automedida de la presión arterial (AMPA) o la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) como herramientas diagnósticas en esta población es importante para conseguir un diagnóstico precoz y detectar la presencia de HTA enmascarada, con una prevalencia mayor que en población general hipertensa³². La aparición de HTA es más precoz en los pacientes con mutaciones en *PKD1* que en *PKD2* y en aquellos pacientes poliquísticos cuyos padres, afectados o no por la enfermedad, presenten HTA³³. La HTA, aparte de asociarse con una progresión más rápida a la ERCT, contribuye a la mayor morbimortalidad CV de estos pacientes.

PATOGENIA

Se han implicado varios mecanismos en la patogénesis de la HTA en población con PQRAD, pero el principal parece ser la activación del sistema renina-angiotensina (SRA) secundaria a la isquemia intrarrenal producida por la compresión de la vasculatura intrarrenal que generan los quistes en expansión³⁴. Así como las evidencias sobre una activación sistémica del SRA son contradictorias, parece que la hiperactivación del SRA intrarrenal es capaz de causar la HTA por sí misma³⁵. La disfunción endotelial que aparece desde etapas precoces de la enfermedad, parece jugar también un papel importante en la génesis de HTA: la disfunción del complejo poliquistina 1 - poliquistina 2 de los cilios primarios de las células endoteliales conduce a una inadecuada respuesta a las tensiones de cizallamiento reduciéndose la liberación de óxido nítrico, lo que contribuye a la aparición de HTA³⁶. Otros mecanismos implicados en la aparición de HTA en poliquistosis son las elevadas concentraciones de eritropoyetina, alteraciones en el manejo tubular del sodio, incremento del tono del sistema nervioso simpático e incremento de los niveles de vasopresina^{33,37}.

TRATAMIENTO

Los cambios en el estilo de vida son un pilar fundamental en el tratamiento de la HTA esencial. A pesar de que en los pacientes hipertensos con PQRAD la eficacia de estas recomendaciones no se ha estudiado explícitamente, se aconseja mantener un peso adecuado, realizar ejercicio físico aeróbico de forma regular, abandonar el hábito tabáquico y limitar el consumo de sal a 5-6 gr/d.

Dado que el principal mecanismo etiológico en la génesis de la HTA parece ser la activación del SRA, los inhibidores de la ECA (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) deben ser los fármacos antihipertensivos de primera línea. El uso combinado de IECA y ARA II fue probado en el estudio HALT^{38,39} y no mostró beneficios ni en cuanto a menor progresión de la enfermedad ni en relación a una mejoría del perfil cardiovascular, por lo que su uso conjunto no está recomendado. Los bloqueantes de los canales de calcio (por su teórico efecto deletéreo en el agravamiento de la enfermedad) y los diuréticos (porque activan el SRA) deberían reservarse para los casos de HTA resistente y para aquellos pacientes

con insuficiencia renal y sobrecarga hidrosalina, con lo que los betabloqueantes serían probablemente los fármacos antihipertensivos de segunda línea.

OBJETIVO DE PRESIÓN ARTERIAL

La mayor evidencia disponible en cuanto al objetivo de presión arterial a conseguir en los pacientes con PQRAD proviene de los resultados de los estudios HALT^{38,39}. En general, e igual que en el resto de población con enfermedad renal, se aconseja un objetivo de presión arterial clínica <140/90 mmHg con un objetivo de presión arterial ambulatoria alrededor de 130-135/80-85 mmHg^{26,37}. Sin embargo, en pacientes jóvenes (<50 años) con función renal normal, el control muy estricto de la presión arterial con un objetivo de presión arterial ambulatoria alrededor de 95-110/60-75 mmHg demostró en el estudio HALT A ventajas frente al control estándar de la presión arterial (<130/80 mmHg) en cuanto a progresión de la enfermedad y mejoría del perfil cardiovascular. Por lo tanto, en este grupo de pacientes parece razonable buscar este objetivo más estricto de presión arterial teniendo en cuenta la tolerancia individual.

RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL

Parte del mayor de riesgo CV que presentan los pacientes con PQRAD va ligado a la presencia de HTA como factor de riesgo, pero también a la aparición y progresión precoz de daño orgánico subclínico. Incluso los pacientes poliquísticos normotensos presentan mayor daño orgánico subclínico que los controles sanos normotensos⁴⁰. La detección precoz y correcto tratamiento de la HTA y otros factores de riesgo cardiovascular debe permitir actuar sobre la progresión de la enfermedad cardiovascular hacia el daño orgánico subclínico y la prevención de eventos cardiovasculares.

Para la evaluación y tratamiento del resto de factores de riesgo cardiovascular no existen evidencias específicas en la PQRAD por lo que serán aplicables las de la población renal en general (<http://kdigo.org/home/guidelines>).

RECOMENDACIONES

1. Se deben implementar cambios en el estilo de vida: mantener un peso adecuado, dejar de fumar, realizar ejercicio aeróbico de forma regular y limitar el consumo de sal a un máximo de 5-6 gr/d (C).
2. Se recomienda realizar automedida de la presión arterial (PA) o monitorización ambulatoria de la presión arterial para conseguir un diagnóstico precoz de hipertensión (D).
3. Un objetivo de PA ambulatoria muy estricto (PA <110/75 mmHg) en pacientes jóvenes (<50 años) con función renal normal sería planteable. En el resto de pacientes, el objetivo de PA debería ser similar al de los otros pacientes con enfermedad renal crónica (B).
4. El tratamiento farmacológico antihipertensivo debería incluir un inhibidor del SRA como primera opción, en base a sus teóricas ventajas (C).
5. Se deberá evaluar el riesgo cardiovascular y tratar todos aquellos factores de riesgo cardiovascular modificables según las guías de ERC (sin grado de recomendación).

Progresión de la enfermedad renal crónica en la PQRAD

3

El progresivo deterioro de la función renal determina el pronóstico de la PQRAD⁴¹. A partir del inicio del deterioro de la tasa de filtrado glomerular, el descenso del filtrado glomerular es 4,4-5,9 ml / min / año⁴². La función renal permanece normal durante las primeras décadas de la vida, a pesar del crecimiento del volumen renal, por lo que en esta etapa es especialmente útil medir / valorar el aumento anual del volumen renal para identificar a los pacientes progresadores rápidos candidatos a ser tratados⁴³. Además del aumento del volumen renal, antes del deterioro de la función renal, suele aparecer HTA y defectos de la concentración urinaria.

Existen una serie de factores de progresión que determinan la evolución de la ERC (Tabla 4) hasta ser necesario, en muchos casos, el inicio del Tratamiento Renal Sustitutivo (TRS). Los principales factores son: genéticos, volumen renal e HTA. Los factores genéticos dependen del gen mutado (la mutación en *PKD1* tiene peor pronóstico, iniciando TRS a los 58 años vs 79 años en *PKD2*) y del tipo de mutación (siendo más graves las de tipo truncante)⁴⁴. El volumen renal es el mejor predictor de la progresión de la ERC^{41,43}, siendo el deterioro renal más rápido cuando el volumen renal total es mayor de 1500 ml⁴¹. A mayor volumen renal total, mayor frecuencia de HTA y más rápido deterioro de función renal. Se definen como progresadores rápidos los pacientes con incremento del volumen renal anual $\geq 3\%$ ⁴³. Es imprescindible relacionar el volumen renal con la altura y la edad en el momento de realizar una predicción para definir un progresador rápido (<http://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>).

Otros factores de progresión son: proteinuria que suele ser menor de 1 g/día (si es de rango nefrótico habría que descartar una glomerulonefritis añadida)⁴⁵, edad de inicio de los síntomas (primer episodio de hematuria antes de los 30 años)⁴⁶, hipertrofia del ventrículo izquierdo, hiperuricemia, incapacidad de concentración urinaria o niveles bajos de

Tabla 4. Factores de progresión y prevención de la ERC

Factores de progresión de la enfermedad		Prevención de la progresión
Mayores	Menores	
Mutación Genética	Edad inicio de síntomas	Controlar la HTA
(<i>PKD1</i> > <i>PKD2</i>)		
(<i>PKD1</i> truncante > <i>PKD1</i> no truncante)	Proteinuria	Beber abundante agua
Volumen Renal Total	Dislipemia	Dieta hiposódica
Volumen Quístico Total	Alteración concentración urinaria	Dieta baja en proteínas
HTA	Otros	Evitar la cafeína

HDL-colesterol. El sexo masculino, según un estudio reciente es un factor de mal pronóstico⁴⁷.

Existen diversos modelos de predicción para la PQRAD, entre ellos el PROPKD, que no tiene en cuenta el volumen renal y sí el genotipo, síntomas urológicos antes de los 35 años e HTA antes de los 35 años como signos de progresión rápida⁴⁷.

El aumento de la ingesta de agua libre podría disminuir los niveles de vasopresina y de AMP cíclico, frenando la quistogénesis y enlenteciendo el deterioro de la función renal pero no hay evidencia contrastada^{48,49}. Se sugiere evitar la cafeína porque puede estimular el AMP cíclico⁵⁰. Debe valorarse el tratamiento con tolvaptán en aquellos pacientes candidatos (ver sección Tratamiento específico).

El WGIKD de la EDTA (*Working Group of Inherited Kidney Diseases. European Dialysis and Transplant Association*) junto al grupo de *European Renal Best Practice Guidelines* (ERBP) han propuesto una definición de rápida progresión en la PQRAD. El objetivo de esta definición es identificar a aquellos pacientes candidatos a ser tratados con un fármaco específico para la PQRAD o a participar en ensayos clínicos⁵¹. Estas recomendaciones distinguen la definición de rápida progresión “certera” basada en datos retrospectivos de filtrado glomerular o volumen renal por resonancia, y “probable” utilizando los modelos de predicción de la Mayo⁴³, PROPKD⁴⁷ o diámetro renal ajustado por edad¹⁴.

RECOMENDACIONES

- Se sugiere utilizar el algoritmo de decisión jerárquica de las recomendaciones Europeas WGIKD-ERBP para evaluar si los pacientes con PQRAD son progresadores rápidos o probables progresadores rápidos (D).
- Se sugiere definir como:

PROGRESADOR RÁPIDO, al paciente que presenta:

 - Una disminución confirmada anual de FGe ≥ 5 ml / min / 1,73 m² en un año y / o $\geq 2,5$ ml / min / 1,73 m² por año durante un período de 5 años (C).
 - Un aumento del volumen renal total $>5\%$ por año por mediciones repetidas (preferiblemente ≥ 3 , separadas por lo menos 6 meses y realizadas con RM) (C).

PROGRESADOR RÁPIDO PROBABLE al paciente que:

 - Pertenece a los grupos Mayo 1C-1E (que corresponde a una disminución FGe $\geq 2,5$ ml / min / 1,73 m² por año) (D).
 - Siendo menor de 45 años, presenta una longitud renal de $>16,5$ cm por ecografía (D).
 - Presenta una mutación truncante en PKD1 y aparición temprana de los síntomas clínicos, de acuerdo con una puntuación PRO-PKD >6 (D).
- Se sugiere que en pacientes con familiares con necesidad de TRS antes de los 58 años y que no cumplan actualmente criterios de progresión rápida, se reevalúe la posibilidad de ser progresadores rápidos en 3-5 años (C).

- Se recomienda el uso de la clasificación de la Mayo de PQRAD, que hace una distinción en “típica” y “atípica” respecto a la morfología renal y ajusta el volumen renal total en pacientes con morfología “típica” de acuerdo con la edad y la altura para definir cinco grupos en función del pronóstico (1A-1E) (C).
- Se sugiere que en los pacientes con morfología atípica de PQRAD, como se describe en la clasificación Mayo, es poco probable la progresión rápida de la enfermedad (D).
- Se recomienda una ingesta elevada de agua libre, al menos, de 2 a 3 litros al día, en el caso de ERC estadios 1-3 (D).
- La administración a largo plazo de medicamentos nefrotóxicos debería evitarse (sin grado de recomendación).
- Debe realizarse un seguimiento por el nefrólogo, periódicamente, según el FGe, que incluya analítica y ecografía renal. Los pacientes adultos sin insuficiencia renal y con tensión arterial controlada pueden ser visitados anualmente (C).
- Los pacientes deben evitar deportes de contacto así como situaciones que conlleven un elevado riesgo de trauma abdominal (C).

EMBARAZO EN LA PQRAD

Las mujeres con PQRAD que presentan insuficiencia renal o HTA tienen un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia y pérdida fetal durante el embarazo⁵². No obstante, el embarazo no estaría contraindicado en mujeres normotensas con función renal normal. Se debe tener especial atención en aquellas mujeres que reciben tratamiento con estrógenos o progesterona, porque podría agravarse la poliquistosis hepática.

RECOMENDACIONES

- El embarazo no se recomienda en mujeres con PQRAD y ERC estadios 3-5 excluyendo las pacientes trasplantadas (D).
- Las gestantes hipertensas con PQRAD deberían ser controladas como embarazo de alto riesgo (C).
- 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 (Sin Grado de Evidencia).
- Se recomienda suspender IECA/ARAI preconcepcional debido a los riesgos de teratogenicidad (C).
- Se desaconseja el proceso de fecundación *in vitro*, debido al tratamiento hormonal inherente al mismo, en mujeres con poliquistosis hepática importante. (Sin Grado de Evidencia).

CARCINOMA RENAL

El carcinoma renal no aparece con mayor frecuencia que en otras poblaciones con ERC, pero puede ser más difícil de diagnosticar^{53;54}.

RECOMENDACIONES

1. Ante una hematuria macroscópica que dure más de 1 semana o si el episodio inicial se produce después de los 50 años, se debe realizar una prueba de imagen para descartar un carcinoma renal (D).
2. Una masa sólida en la ecografía, calcificaciones moteadas en la TC, la intensificación del contraste, la presencia de un trombo tumoral o adenopatías regionales en la TC o la RM debe hacer sospechar un carcinoma renal (C).

Dolor agudo o crónico, infección quística y sangrado

Las principales causas de dolor agudo son pielonefritis, infección quística, hemorragia quística y urolitiasis⁵⁵. Pueden ser sintomáticos tanto los quistes renales como los hepáticos. La hemorragia o ruptura de quistes suele presentarse como dolor agudo que puede estar acompañado de hematuria macroscópica y/o anemia. La infección quística se presenta con fiebre y dolor lumbar o abdominal. Las pruebas de imagen pueden ayudar al diagnóstico diferencial de las causas de dolor lumbar o abdominal y a localizar el quiste infectado. Las indicaciones y limitaciones de las diferentes técnicas de imagen en pacientes con PQRAD con dolor, fiebre o sangrado se resumen en la tabla 5^{56;57}. El cultivo de orina y el hemocultivo pueden ser negativos cuando hay infección quística, lo cual puede dificultar el diagnóstico de confirmación que, estrictamente hablando, requeriría identificación del quiste, punción y cultivo del contenido positivo. Ante esta dificultad se ha propuesto una definición operativa de infección probable de quiste (recomendación 2.b) a la que algunos autores añaden la ausencia de evidencia de sangrado intraquístico reciente en la TC sin contraste^{56;58-61}. Sin embargo, es posible la coexistencia de infección y hemorragia. Un reciente consenso Delphi internacional avaló esta aproximación, sugiriendo que se puede sustituir el aumento de PCR por una leucocitosis mayor de 11.000 /uL e incluyendo una lista de 18 ítems que permiten aumentar la sospecha diagnóstica si las pruebas de rutina no objetivan otra causa para los síntomas y signos. El diagnóstico se confirmaría tras la localización por imagen del quiste infectado⁶².

El tratamiento de la hemorragia quística es, en general sintomático. Se ha comunicado mejoría con ácido tranexámico, un agente antifibrinolítico, pero no hay estudios controlados⁶³.

El tratamiento empírico de la infección quística debe cubrir los gérmenes causales más frecuentes, las bacterias Gram-negativas entéricas, con antibióticos que tengan buena penetración en quistes⁶⁴. Se ha descrito un aumento de niveles de CA19.9 circulante en pacientes con infección de quistes hepáticos⁶⁵.

El 20-36% de los pacientes con PQRAD tienen urolitiasis, que también puede causar dolor agudo. Los cálculos de ácido úrico son más frecuentes que los de oxalato de calcio⁶⁶. Los factores predisponentes incluyen hipocitraturia, hiperoxaluria, hipercalcemia, hipomagnesuria, posibles defectos de acidificación distal y, sobre todo, el estasis urinario consecuencia de la compresión del sistema colector por los quistes. El citrato potásico es el tratamiento de elección para la nefrolitiasis úrica, la de oxalato cálcico por hipocitraturia y los defectos distales de acidificación. Las guías KHA-CARI recomiendan usar el TC sin contraste para confirmar el diagnóstico de nefrolitiasis (1B) y en caso de nefrolitiasis, realizar un estudio metabólico (1C) y sugieren corregir los defectos corregibles (2D)⁶⁷. La TC de energía dual diferencia cálculos de ácido úrico de los que contienen calcio¹⁰.

Varias guías clínicas y documentos recientes han abordado el tratamiento del dolor crónico^{10;68}. Las principales causas de dolor crónico son el aumento del tamaño de los riñones o del hígado. En la literatura se ha reportado diversos procedimientos invasivos para el control del dolor si falla el tratamiento médico, en general en reportes de casos o pequeñas series de casos (revisado en 10). Entre estos se incluyen bloqueo del plexo celíaco, ablación por radiofrecuencia, estimulación de la médula espinal y diversas formas de denervación (simpátotomía toracoscópica, denervación renal laparoscópica).

cópica y denervación transluminal con catéter). Las guías KHA-CARI recomiendan evaluar el dolor crónico y que el paciente participe en el manejo del dolor, enfatizando inicialmente el tratamiento no farmacológico (ambas 1D) y sugieren la decorticación de quistes quirúrgica si el dolor es grave y mantenido (2C)⁶⁸. Un protocolo recientemente descrito (protocolo DIPAK) mejoró el dolor crónico en 81% de 44 pacientes. Se realiza como maniobra diagnóstica fue un bloqueo temporal del plexo celiaco. Si el dolor mejora pero recurre, se realiza ablación del plexo celiaco con radiofrecuencia. Si el dolor no mejora con el bloqueo temporal del plexo celiaco, se realiza denervación renal con catéter⁶⁹. En un estudio preliminar la denervación renal con catéter disminuyó el dolor crónico en un grupo mixto de pacientes (n=11) que incluyó PQRAD⁷⁰. Un concepto reciente es la prevención del dolor. El ensayo aleatorizado controlado en fase 3 estudio TEMPO 3:4 observó una disminución del 36% de la incidencia de episodios de dolor (objetivo secundario) en pacientes tratados con tolvaptán, que se atribuyó a una menor incidencia de infecciones urinarias litiasis y hematuria⁹. No obstante, la prevención del dolor no es en estos

momentos, por sí misma, una indicación de tolvaptán. El tolvaptán se discute ampliamente en la sección de tratamiento específico de la PQRAD.

RECOMENDACIONES

1. Sangrado

- Se sugiere tratamiento sintomático de la hemorragia quística mediante reposo en cama, analgésicos y en caso de hematuria, hidratación suficiente para aumentar la diuresis hasta 2-3 litros por día (D).
- Se sugiere aconsejar el auto-tratamiento domiciliario de la hematuria macroscópica, siguiendo instrucciones pre-establecidas en pacientes con episodios previos de similares características al actual, salvo que el san-

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

Prueba	Ventajas	Ventajas adicionales	Desventajas	Indicación
Radiografía simple de abdomen	Barata, accesible.		Radiación, no evalúa los quistes.	Evaluación inicial de dolor abdominal.
Ecografía abdominal/renal	Puede identificar obstrucción de la vía urinaria, litiasis y quiste complicado.	Diagnóstico de PQRAD, informa de tamaño renal.	No diferencia entre infección o hemorragia quística.	Evaluación inicial de dolor abdominal/fiebre.
TAC	Sensible para distinguir litiasis, pueden observarse imágenes sugestivas de hemorragia intraquística reciente, y, a veces, sugerentes de infección (gas, nivel intraquístico, aumento de densidad de la grasa cercana).	Estimación del volumen renal, estimación de la fibrosis intersticial, 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.
RNM	Secuencias T1 y T2 similares al TC. RM DWI muestra cambios en quistes infectados (alta intensidad de señal, nivel líquido, pared engrosada o gas)		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 TAC no resolutive.
¹⁸ F-FDG PET/TAC	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 computarizada, RM: resonancia nuclear magnética, DWI: diffusion-weighted imaging.

¹⁸F-FDG PET (fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography): tomografía de emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa marcada con flúor-18.

* El TAC de energía dual permite distinguir la litiasis de ácido úrico de las cálculas.

grado sea grave, persistente, en cuyo caso el paciente debe acudir a Urgencias (Sin Grado de Evidencia).

- c. Se sugiere considerar las siguientes opciones terapéuticas, dependiendo de la magnitud y persistencia de la hemorragia: líquidos intravenosos, transfusión de hematíes en caso de anemia, desmopresina si el filtrado glomerular es $<15 \text{ ml / min / } 1,73\text{m}^2$, sondaje vesical si hematuria con coágulos para evitar la obstrucción de la uretra, y, en caso de hemorragia activa grave, la embolización percutánea de la arteria sangrante o la nefrectomía (D).
- d. Debe realizarse una evaluación de riesgo-beneficio a la hora de instaurar anticoagulantes o antiagregantes en pacientes con historia de hematuria macroscópica (D).

2. Infección quística

- a. Se recomienda hospitalizar al paciente con infección sintomática de quiste renal o hepático (D).
- b. El diagnóstico de una probable infección quística puede basarse en los siguientes criterios: a) fiebre $>38^\circ\text{C}$, b) dolor localizado en el flanco y c) proteína C reactiva (PCR) $>5 \text{ mg/dL}$ (D).
- c. La elevación de fosfatasa alcalina y CA19.9 sugieren infección de quiste hepático (C).
- d. Es recomendable realizar cultivos de orina y sangre ante la sospecha de infección urinaria o quística (D).
- e. En caso de sospecha de infección quística se recomienda antibioterapia empírica con fármacos liposolubles con una buena penetración en quistes y actividad frente a bacterias Gram-negativas entéricas, como las quinolonas. Se sugiere ajustar el tratamiento antibiótico de acuerdo a la evolución y las pruebas de sensibilidad (D).
- f. Se recomienda una duración del tratamiento antibiótico de 4-6 semanas (D).
- g. Se sugiere añadir un segundo antibiótico (cefalosporinas o carbapenémicos) y realizar pruebas de imagen para reevaluar la presencia de posibles complicaciones si no se observa mejoría dentro de las primeras 72 h (D).
- h. Se recomienda realizar pruebas de imagen para localizar el quiste infectado en caso de mala evolución con vistas a realizar procedimientos invasivos. Se sugiere que el PET/TC es la prueba de elección cuando no se ha localizado el quiste infectado mediante otras técnicas (D).
- i. Se sugiere considerar procedimientos invasivos cuando se ha identificado mediante pruebas de imagen el quiste infectado y no hay respuesta a los antibióticos. Los procedimientos invasivos pueden incluir el drenaje percutáneo o quirúrgico si el diámetro del quiste es $>3\text{-}5 \text{ cm}$ y la nefrectomía en el caso de quiste enfisematoso, infecciones recurrentes, pacientes candidatos a trasplante con infección quística refractaria reciente o cálculo coraliforme que causa infecciones recurrentes del tracto urinario en presencia de mala o nula función renal (C).

- j. Deben descartarse complicaciones como obstrucción de la vía urinaria, absceso perirrenal o urolitiasis si la fiebre recurre después de suspender los antibióticos. Si no se identifican estas complicaciones, se sugiere un tratamiento antibiótico prolongado, incluso de varios meses, a fin de erradicar la infección (D).

3. Litiasis

- a. Se recomienda usar la TC sin contraste para confirmar el diagnóstico de nefrolitiasis (B).
- b. En caso de nefrolitiasis, se recomienda realizar un estudio metabólico (C). Se sugiere considerar el citrato potásico oral en los pacientes con urolitiasis e hipocitraturia (C).
- c. Se sugiere considerar la alcalinización de la orina en la urolitiasis úrica (C).
- d. La indicación de nefrolitotomía percutánea y de litotricia extracorpórea por ondas de choque debe ser individualizada (D).

4. Dolor crónico

- a. Se sugiere evaluar la presencia de dolor crónico e identificar y tratar, si es posible, la causa (D).
- b. Se sugiere tratamiento sintomático del dolor mecánico osteomuscular o secundario a aumento del tamaño renal (D).
- c. Se sugiere reservar los analgésicos opiáceos para los episodios de dolor agudo (D).
- d. Se sugiere considerar procedimientos invasivos, como bloqueo del plexo celiaco u otros, si el dolor secundario al aumento del tamaño renal o hepático es incontrolable con tratamiento médico (D).

El tratamiento renal sustitutivo en la PQRAD

El curso de la PQRAD es altamente variable y la progresión a ERC no es inevitable para todos los pacientes con PQRAD. La supervivencia renal está afectada por factores no modificables como la edad, sexo y mutación del gen *PKD1* y factores modificables como la HTA, proteinuria y otros^{71,72}.

La supervivencia de los pacientes con PQRAD en TRS es más alta que la de los pacientes no afectados de PQRAD.

Las complicaciones renales pueden persistir incluso después de alcanzar la ERC avanzada o terminal pero raramente dan lugar a problemas graves. En casos de hematuria franca no controlable, infección de un quiste y/o un gran volumen renal se consideraría la nefrectomía.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte⁷¹.

Entre las diferentes modalidades de diálisis, se ha sugerido que la diálisis peritoneal es una opción razonable, oferta un mejor pronóstico y calidad de vida a los pacientes con PQRAD que a aquellos que no son portadores de esta enfermedad como causa de ERC^{73,74}. Esta modalidad no debe denegarse ante la sola existencia de nefromegalia quística⁷⁵. Sin embargo, en pacientes con riñones y/o hígado muy grandes, la carencia de espacio puede restringir el área disponible para el intercambio peritoneal y aumentar las posibilidades de hidrotórax y de hernias abdominales. En estos casos debe considerarse la hemodiálisis como mejor opción. Lo mismo podría decirse para aquellos pacientes con diverticulitis recurrente.

El trasplante renal en la PQRAD es la mejor opción de TRS en aquellos pacientes con PQRAD apropiados. Tiene resultados similares al resto de pacientes no-diabéticos^{3,71} y la PQRAD no es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes post-trasplante⁷⁶.

La diferencia principal reside en la necesidad de evaluar la existencia de aneurismas intracraneales y de decidir si se realiza nefrectomía de un riñón nativo⁷⁷, para dejar el espacio necesario para un trasplante renal. No hay suficiente evidencia acerca de si la nefrectomía del riñón nativo debe realizarse pretrasplante en caso de pacientes sintomáticos o simultánea en el acto del trasplante⁷⁸. La nefrectomía laparoscópica es una buena opción, siempre que el centro tenga experiencia en este tipo de cirugía.

El trasplante renal de donante vivo de forma preventiva se ha asociado con la mejor evolución.

Aunque se ha sugerido el uso de los inhibidores de mTOR para reducir el volumen renal tras el trasplante renal, no existe evidencia suficiente para recomendar su uso como primera línea de tratamiento en los pacientes con PQRAD⁷⁹.

RECOMENDACIONES

1. La diálisis peritoneal y la hemodiálisis son modalidades de TRS válidas para pacientes con ERCT secundaria a PQRAD (C).
2. La heparina se debe evitar durante la hemodiálisis en pacientes con hematuria franca y recurrente (C).
3. El trasplante renal es la forma recomendada de TRS. El trasplante de donante vivo es una opción válida a considerar por su mejor evolución (D).
4. La nefrectomía nativa electiva debe considerarse antes del trasplante renal cuando el tamaño del riñón impide la colocación adecuada del injerto y en pacientes sintomáticos. Si se realiza antes o durante el trasplante dependerá de la experiencia de cada centro (D).
5. La nefrectomía de un riñón nativo también debe considerarse en caso de complicaciones tales como hemorragia o infección persistente (D).

Enfermedad poliquística hepática

6

La enfermedad poliquística hepática es la manifestación extrarrenal más frecuente. Ocurre hasta en un 80% de los casos de pacientes mayores de 30 años. Se define como la presencia de al menos 20 quistes simples en el hígado.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de quistes hepáticos son los siguientes: edad, sexo (más frecuente en mujeres jóvenes), múltiples embarazos, terapia hormonal sustitutiva o anticonceptivos⁸⁰.

La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos y tan sólo una pequeña proporción (20%) desarrolla una enfermedad hepática masiva. La principal sintomatología deriva de la hepatomegalia que puede provocar la compresión extrínseca de órganos torácicos y abdominales: distensión abdominal, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, saciedad temprana, náuseas y vómitos, disnea, ortopnea, hernias, prolapso uterino, fracturas costales, malnutrición, pérdida de masa muscular, dolor de espalda, obstrucción venosa (hepática, cava inferior, porta), obstrucción de conductos biliares, etc... El dolor

abdominal suele ser la manifestación más frecuente. El parénquima hepático se conserva pese al crecimiento de los quistes hepáticos, por lo que éstos, por sí mismos, es excepcional que causen insuficiencia hepática.

Las alteraciones analíticas que podemos encontrar son: elevación de fofatasa alcalina (FA) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT). Los niveles de bilirrubina suelen ser normales pero pueden elevarse por compresión del conducto biliar por un quiste. Los niveles del antígeno carbohidratado CA-19.9 se encuentran elevados en pacientes con poliquistosis hepática hasta en un 45% de los pacientes y se correlacionan con el volumen hepático⁸⁰. Además los niveles se elevan intensamente durante infección de un quiste hepático, como se mencionó previamente. También pueden elevarse: CA-125, CEA, y AFP.

La detección precoz de la enfermedad poliquística hepática no aporta ventajas frente a una posible intervención terapéutica ya que sólo se tratan casos graves sintomáticos.

La indicación de tratamiento se establece cuando el paciente presenta síntomas graves, la mayoría de ellos derivados de la compresión de estructuras adyacentes por crecimiento hepático. Por tanto, el objetivo del tratamiento, es la reducción del volumen hepático.

Las opciones terapéuticas se basan en tratamiento médico y quirúrgico. Las opciones de tratamiento intervencionista y sus resultados se resumen en la tabla 6. En cuanto al

Tabla 6. Tratamiento intervencionista de las complicaciones derivadas de la poliquistosis hepática

Método	Indicación	Resultado
Aspiración- Escleroterapia	• Quiste dominante. (mayor de 5 cm) responsable de los síntomas.	• 70% mejoran o desaparecen los síntomas. • Regresión quistes: 22% total/ 19% parcial. • Recurrencias hasta un 21%. • Pocos efectos secundarios. El más frecuente: dolor abdominal por irritación peritoneal durante la instilación del etanol.
Fenestración	• Combina la aspiración con la resección de las paredes superficiales de los quistes. • Dos tipos: 1. <i>Laparoscópica</i>: De elección por menos desarrollo de complicaciones. 2. <i>Abierta</i>.	• Pacientes no responden a aspiración-escleroterapia. • Reduce la severidad de síntomas en un 92% casos. • 24% recurre. • 23% Complicaciones: ascitis, derrame pleural, sangrado arterial o venoso. • Factores predictivos mal resultado: Cirugía previa, enfermedad quística difusa, quistes profundos.
Resección hepática	• Resecar el fragmento hepático más afectado. • Suele combinarse con fenestración en el área que no se reseca.	• Afectación severa con al menos algún segmento hepático no afectado. • Efectivo en 86%. • Tasa de complicaciones se eleva hasta 50%: ascitis, hemorragia, sangrado. • Tasa de mortalidad: 3%. • Puede complicar un trasplante hepático futuro.
Trasplante Hepático	• Trasplante hepático. • En algunas ocasiones Trasplante hepatorenal.	• Afectación muy severa con complicaciones difíciles de tratar. • Único tratamiento curativo. • Supervivencia a los 5 años: 92%.
Otras opciones	• Embolización de ramas arteria hepática.	• Escasa experiencia

tratamiento médico los análogos de la somatostatina (octeotride y lanreotide) han demostrado en ensayos clínicos la reducción del tamaño hepático alrededor de un 6% durante 1 -2 años de tratamiento⁸¹⁻⁸³.

Los resultados son dosis dependiente. Un nuevo análogo de la somatostatina como el pasireotide ha demostrado ser más potente y efectivo, en modelos animales, que los previos⁸⁴. En general son bien tolerados, pero parece que pierden su eficacia tras su suspensión. Por el momento no han sido aprobados por la agencia europea del medicamento y sólo pueden usarse en el contexto de un ensayo clínico, o como uso compasivo en pacientes muy sintomáticos.

Otros agentes como los inhibidores de m-TOR, no han demostrado su eficacia.

El ácido ursodesoxicólico ha demostrado también en modelos animales inhibir el crecimiento hepático, comparado con el grupo control⁸⁵.

Los antagonistas de la vasopresina, tolvaftán, actúan sobre receptores V2 localizados en el túbulo renal. Estos receptores no se expresan en los colangiocitos, con lo cual no tienen papel reconocido en el crecimiento hepático.

La enfermedad poliquística hepática puede causar complicaciones agudas tales como la infección o sangrado quístico. La infección se caracteriza clínicamente por dolor abdominal en hipocondrio derecho junto con fiebre. Generalmente son monomicrobianas. Los gérmenes más habituales causantes de infección son los bacilos Gram negativos (Ej. Escherichia Coli). Su vía de entrada, es retrógrada por conducto biliar. En la analítica destaca: leucocitosis, elevación VSG, proteína C reactiva, elevación de bilirrubina, enzimas hepáticos (GOT, GPT), GGT y fosfatasa alcalina.

La determinación del marcador tumoral CA19.9 se ha propuesto como biomarcador de infección de quiste hepático ya que sus niveles suelen elevarse durante este proceso y descender con la resolución del mismo⁶⁵.

El diagnóstico suele realizarse por TC o RM, pero la herramienta diagnóstica más sensible para infección quística es tomografía por emisión de positrones tras la administración 18- fluorodesoxiglucosa (TEP-FGD)^{56,86}.

El sangrado intraquístico suele ser raro. La sintomatología puede ser muy similar a la de un quiste infectado aunque la fiebre es infrecuente. El dolor abdominal suele ser más intenso. El diagnóstico se realiza mediante TC o RM. El tratamiento se basa en la administración de analgésicos.

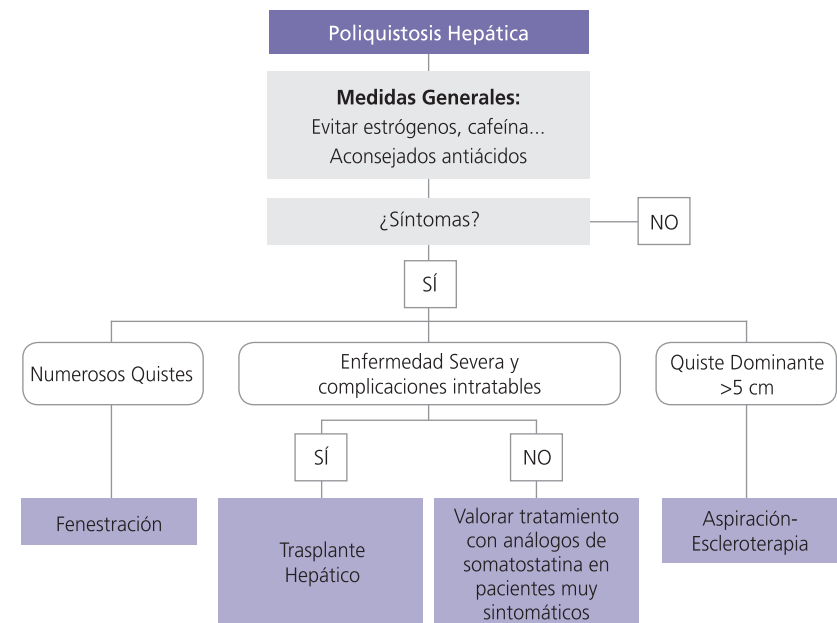
La rotura del quiste es excepcional, y puede causar dolor abdominal agudo y ascitis. El tratamiento es sintomático.

RECOMENDACIONES

1. Los pacientes con enfermedad poliquística hepática moderada-severa deben evitar tomar estrógenos y fármacos que estimulen la acumulación de AMPc (Ej. cafeína) (D).

2. En pacientes con poliquistosis hepática leve, en las cuales se planee terapia de reemplazamiento hormonal debe administrarse la mínima dosis efectiva y a ser posible por vía transdérmica (D).
3. Ante la sospecha de infección quística hepática debe realizarse una TC. El tratamiento de elección es la administración de antibióticos (quinolonas) durante al menos 6 semanas. Si persiste fiebre a las 72 horas de inicio de tratamiento antibiótico debe asociarse una cefalosporina de 3ª generación. Cuando persisten signos de infección tras 3-5 días de inicio de tratamiento se recomienda la realización de una tomografía por emisión de positrones tras la administración 18- fluorodesoxiglucosa (TEP-FGD) con el objeto de intentar localizar el quiste infectado, si no se localizó con TC o RM. El drenaje percutáneo del quiste bajo control radiológico sólo se aconseja si persisten datos de infección, para identificar agente causante (D).
4. La hemorragia intraquística debe diagnosticarse con RM y debe ser tratada con analgésicos (D).
5. El tratamiento de la enfermedad poliquística hepática sólo está indicado en pacientes muy sintomáticos. El objetivo del mismo es la reducción del volumen hepático. Las opciones terapéuticas se describen en la figura 2. La cirugía de un hígado poliquístico ha de realizarla un cirujano experto, dada la anómala anatomía hepática y la alta morbilidad de los procedimientos quirúrgicos en estos casos (C).

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la poliquistosis hepática.



Aneurismas intracraneales



La prevalencia de aneurismas intracraneales (AIC) en pacientes con PQRAD es en torno a un 8%-12%, cinco veces superior a la de la población general y la edad media en que producen síntomas por su rotura de 41 años; unos 10 años antes que en la población sin PQRAD^{55,87-89}. Los AIC son generalmente asintomáticos, se sitúan en la circulación anterior y miden menos de 6 mm. La rotura de un AIC puede dar lugar a una hemorragia subaracnoidea con las consecuencias de muerte (30-40%) o incapacidad severa (30%)^{87,90}. La presentación clínica se caracteriza por cefalea súbita e intensísima acompañada, a veces, de pérdida de conciencia. El riesgo de ruptura se correlaciona con el tamaño del aneurisma y con la existencia de antecedentes familiares de PQRAD con AIC^{90,91}, pero también con la localización, presencia de saco aneurismático, existencia de HTA, consumo de tabaco, cocaína, utilización de estrógenos y/o anticoagulantes^{91,92}. La historia familiar positiva es un factor de riesgo importante. Por otra parte, la descripción reciente de variantes genéticas en *PKD1* y *PKD2* en las que coexisten AIC con PQRAD, abre la posibilidad en el futuro de la contribución del uso del diagnóstico genético para

Tabla 7. Aneurismas Intracraneales (AIC): Manejo en la PQRAD

Indicaciones de detección preventiva, cribaje, de AIC en pacientes con PQRAD

- Historia familiar o personal de ACV o de aneurisma.
- Síntomas sugestivos de aneurisma.
- Trabajo o actividad en la que la pérdida de conciencia puede ser letal.
- Preparación para una cirugía electiva mayor.
- Ansiedad extrema del paciente en relación al riesgo de tener un aneurisma.

Manejo de los AIC asintomáticos sin ruptura (AICA)

(modificado de Williams LN and Brown RD, *Neurol Clin Pract* 2013)

Se recomienda tratamiento:

- AIC ≥ 12 mm de diámetro
- AIC sintomático
- AIC que se modifica y aumenta

Se puede valorar tratamiento:

- AIC 7-12 mm de diámetro que cumplan alguna de las siguientes características:
 - Paciente joven
 - Localización de alto riesgo (circulación posterior o arteria comunicante posterior)
 - Aneurisma sacular
 - Historia familiar de hemorragia subaracnoidea
- AIC < 7 mm de diámetro en pacientes jóvenes que cumplan alguna de las siguientes características:
 - Localización de alto riesgo (circulación posterior o arteria comunicante posterior)
 - Aneurisma sacular
 - Historia familiar de hemorragia subaracnoidea

No se recomienda tratamiento:

- AIC < 7 mm de diámetro en circulación anterior sin historia familiar de hemorragia subaracnoidea y de característica no sacular
- Aneurisma cavernoso de la arteria carótida interna

AIC: aneurisma intracraneal.

El tipo de intervención debe ser personalizada, puede consistir en pinzamiento quirúrgico o utilización de *coil* intravascular.

su identificación⁹³. La muerte por causa neurológica supone en la PQRAD un 11%, detrás de las cardíacas (36%) e infecciosas (24%)⁷². Dentro de las neurológicas un 6% es debido a ruptura de aneurisma y un 5% a hemorragia intracerebral. Cabe destacar un estudio reciente basado en los datos de United States Renal Data System (URSDS)⁸⁹ que compara la incidencia de hemorragia cerebral y mortalidad entre los pacientes con ERC y PQRAD (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante) con el resto. Aunque el riesgo de muerte por cualquier causa es menor en los PQRAD encuentran un riesgo de hemorragia intracraneal 2,9 veces mayor. En el sub-análisis (hecho sobre datos retrospectivos de registro) de la incidencia de hemorragia por tipo de tratamiento de la ERC se observa la mínima en trasplantados y la máxima en hemodiálisis. No hay acuerdo de realizar sistemáticamente estudio de aneurismas pre-trasplante en pacientes asintomáticos, pero si debe extremarse la revisión de los antecedentes familiares positivos.

La RM sin gadolinio es la técnica de preferencia para diagnosticar AIC. El cribaje de AIC en la PQRAD tiene indicaciones específicas (Tabla 7)⁹¹: siempre en sintomáticos; en asintomáticos detección preventiva sistemática cuando existen antecedentes de historia familiar o personal de ACV o aneurisma, considerar en preparación cirugía electiva mayor. Existe controversia^{94,95} sobre cuando repetir los estudios de detección si un primer estudio ha resultado negativo, se propone repetir la exploración a los 10 años en los que tienen historia familiar⁹⁶.

RECOMENDACIONES

1. La exploración más idónea para detectar AIC es la angiografía mediante RM (ARM). Si la ARM no es posible la angiografía TC (ATC) es una alternativa aceptable (C).
2. La detección preventiva de AIC debe ser realizada solo en las situaciones que se resumen en la tabla 7 (D).
3. Los AIC asintomáticos deben ser evaluados en colaboración con neurocirugía y de acuerdo con las orientaciones de la tabla 7 (C).
4. Está indicado un TC urgente si un paciente con PQRAD desarrolla cefalea aguda intensa con o sin pérdida de conciencia (C).
5. Todos los aneurismas sintomáticos deben tratarse (C).
6. El tipo de tratamiento del AIC debe decidirse en una sesión multidisciplinar personalizada y puede incluir pinzamiento quirúrgico del cuello del aneurisma o tratamiento endovascular con *coil* de platino (C).

OTRAS CARACTERÍSTICAS EXTRARRENALES

Los quistes en el páncreas, las vesículas seminales y meninges suelen ser asintomáticos^{97,98}. Otras manifestaciones extrarrenales menos comunes incluyen hernias abdominales, bronquiectasias, prolapso de la válvula mitral y la enfermedad diverticular^{99,100}.

RECOMENDACIONES

No se recomienda el cribado de las manifestaciones extrarrenales (Sin grado de evidencia).

Manejo de la poliquistosis renal autosómica dominante en la infancia

8

La mayor parte de las manifestaciones clínicas (renales y extrarrenales) de la PQRAD se producen durante la edad adulta.

No obstante, la enfermedad se tiene ya al nacer: el avance de la ecografía renal en los años 80 y otras técnicas de imagen renal ha hecho posible diagnosticar esta enfermedad en un estadio pre-sintomático y actualmente se está diagnosticando en niños, recién nacidos e, incluso, fetos¹⁰¹.

Se ha sugerido que los pacientes diagnosticados *in útero* o al nacimiento tienen peor pronóstico que aquellos diagnosticados en edades posteriores de la vida^{101;102}.

En este apartado podríamos diferenciar dos subgrupos:

1. Niños con diagnóstico precoz: Aquí incluiríamos los niños con antecedentes familiares de PQRAD y que presentan algún quiste muy precozmente en la ecografía (prenatal o en los primeros meses de vida). Un elevado porcentaje de estos niños estarán asintomáticos durante toda la edad pediátrica y presentarán ERC en la edad adulta.
2. Niños con clínica precoz: En estos casos, en las ecografías prenatales ya se evidencian riñones grandes, hiperecogénicos y con múltiples quistes. Clínicamente presentan insuficiencia renal e HTA en los primeros meses- años de la vida. Un 1-2% de los niños con PQRAD presentan un fenotipo precoz y severo que puede ser indistinguible clínicamente de la poliquistosis renal autosómica recesiva. Aquí se incluyen los niños con secuencia Potter y significativa morbilidad y mortalidad perinatal/neonatal. Estas formas severas y precoces de PQRAD suelen estar causadas por mutaciones en múltiples genes causantes de enfermedades renales quísticas y, en ocasiones, pueden estar implicados alelos *PKD1* hipomórficos (ver sección de diagnóstico)²⁵. En general los niños que presentan riñones aumentados de tamaño en la ecografía tienden a tener más manifestaciones clínicas que los niños con riñones de tamaño normal¹⁰¹.

La mayor parte de los niños tienen pocos o ningún síntoma durante la infancia aunque algunos estudios han demostrado que signos y síntomas de PQRAD, tales como quistes renales, HTA, hematuria macroscópica, proteinuria, dolor abdominal, masa abdominal y, menos frecuentemente, insuficiencia renal pueden observarse también en la infancia^{103;104}. El bajo peso al nacimiento en sí mismo puede predisponer a un inicio más precoz de la ERCT en pacientes con PQRAD¹⁰⁵.

El cribado ecográfico rutinario de los niños asintomáticos, con uno de los padres afectados de PQRAD, sigue siendo un tema controvertido dado que no existe un tratamiento específico y un resultado ecográfico normal podría ser falsamente tranquilizador. Por un lado es deseable no efectuar exploraciones innecesarias y, por otro, ya que la PQRAD se inicia en la infancia, es importante identificar precozmente factores de riesgo de progresión de la enfermedad que nos puedan proporcionar el mayor potencial para una intervención temprana efectiva. El principal es la HTA que, aunque infrecuente, puede aparecer en la

infancia. Los IECA ofrecen un potencial beneficio para mejorar el deterioro de la función cardiovascular y la pérdida de función renal con el tiempo en niños con HTA borderline (TA entre el percentil 75-95)¹⁰⁶.

Las manifestaciones extrarrenales son excepcionales durante la edad pediátrica¹⁰⁷. No existe ningún tratamiento específico para la PQRAD aprobado en la edad pediátrica.

RECOMENDACIONES

1. El cribado para PQRAD en hijos de padres con la enfermedad es cuestionable desde el punto de vista ético en ausencia de un tratamiento específico. No se recomienda la ecografía abdominal de forma rutinaria en los niños de riesgo pero se debe consensuar con la familia (Sin Grado de Evidencia).
2. Debe de efectuarse estudio por imagen en hijos de padres con PQRAD que presenten HTA, hematuria y/o proteinuria (Sin Grado de Evidencia).
3. En los niños con un inicio muy precoz y grave de la enfermedad está indicado el estudio genético para evaluar la posible contribución al fenotipo de otros genes implicados en enfermedades quísticas renales (D).
4. Todos los niños con PQRAD con enfermedad sintomática deben ser seguidos por un nefrólogo pediátrico (D).
5. Debe de controlarse la TA en niños con riesgo de PQRAD, es decir, a todo hijo de una paciente con PQRAD debería tomársele la TA en cada visita de rutina con su pediatra (D).
6. Si se detecta HTA, deben realizarse pruebas diagnósticas para confirmar la PQRAD e iniciar tratamiento con IECA (Sin Grado de Evidencia).
7. No se aconseja la evaluación rutinaria de manifestaciones extrarrenales en la infancia (Sin Grado de Evidencia).

Tratamiento específico de la poliquistosis renal autosómica dominante. Tratamiento con tolvaptán

En el 2015 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó la utilización de tolvaptán, un antagonista del receptor V2 de la vasopresina, para enlentecer el desarrollo quístico y la progresión de la enfermedad renal. Este medicamento está indicado para pacientes adultos con PQRAD en estadios de ERC 1-3 al inicio del tratamiento y con evidencia de enfermedad de rápida progresión (ver sección Progresión de la PQRAD).

El tolvaptán, disminuye los niveles de AMPc en las células quísticas y reduce la secreción de fluidos al interior del quiste, así como la proliferación celular. En los estudios realizados, a corto y medio-largo plazo, el tolvaptán reduce el volumen renal total (VRT), mejorando los síntomas provocados por el volumen renal, como el dolor. En el estudio TEMPO 3:4 se obtuvo una reducción del crecimiento del VRT del 50% y una reducción en la caída del filtrado glomerular estimado por la inversa de la creatinina plasmática del 26,5%⁹.

Es posible que tolvaptán tenga otros mecanismos adicionales de renoprotección sobre la hiperfiltración glomerular o antiinflamatorios¹⁰⁸.

Se ha establecido un algoritmo de acción para identificar a aquellos pacientes con rápida progresión confirmada y rápida progresión probable (ver sección Progresión de la PQRAD) al efecto de iniciar el tratamiento con tolvaptán⁵¹, aunque cada país ha definido el reembolso del tratamiento de manera algo distinta. La posición de la Agencia Española del Medicamento queda reflejada en el Informe de Posicionamiento Terapéutico para el tolvaptán en la PQRAD. (<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tolvaptan-Jinarc-PQRAD.pdf>).

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 existe una especial llamada de control de la hepatotoxicidad (acción idiosincrática), poco frecuente pero que puede causar daño hepático grave. Con el fin de controlar este efecto, se deben monitorizar las pruebas de función hepática mensualmente durante los primeros 18 meses de tratamiento y cada 3 meses a partir de los 18 meses (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002788/WC500187921.pdf). El tolvaptán produce acuaresis, por lo que los pacientes han de tener fácil acceso a agua y mantener una ingesta líquida en consonancia. Como consecuencia, algunos pacientes pueden presentar hipernatremia, y sería recomendable durante el tratamiento monitorizar este parámetro.

Existen situaciones clínicas que se deben tener en consideración al iniciar el tratamiento con tolvaptán, como son la presencia de antecedentes de gota, el uso de diuréticos, la diabetes mellitus o problemas urinarios que impidan un flujo urinario elevado.

El tolvaptán (JINARC®) debe administrarse dos veces al día. La dosis matutina al menos 30 minutos antes del desayuno y la segunda dosis 8 horas después con o sin alimentos.

El régimen consistirá en una escalada de dosis hasta alcanzar el máximo de 120 mg/día, que, a juicio del nefrólogo puede realizarse entre 1 y 4 semanas:

- 45 mg + 15 mg.
- 60 mg + 30 mg.
- 90 mg + 30 mg.

Los pacientes se deben mantener con la dosis más alta de tolvaptán tolerada.

No existen evidencias del beneficio del fármaco en estadios avanzados de la enfermedad.

RECOMENDACIONES

1. Se sugiere el tratamiento con tolvaptán en aquellos pacientes con PQRAD >18 y <50 años y criterios de rápida progresión en estadios 1-3a de ERC (B).
2. Se sugiere no iniciar tolvaptán en pacientes de 30 a 40 años con ERC estadio 1 (FGe >90 ml / min / 1,73m²) (C).
3. Se sugiere no iniciar tolvaptán en pacientes 40-50 años de edad con ERC estadios 1 o 2 (FGe >60 ml / min / 1,73m²) (C).
4. Se recomienda que la indicación de tratamiento sea compartida entre paciente y nefrólogo una vez valoradas características clínicas y estilo de vida del paciente (C).
5. Se recomienda tener en consideración y valorar los efectos adversos, sobre todo la hepatotoxicidad durante el tratamiento con tolvaptán (B).
6. Se sugiere iniciar tratamiento con tolvaptán con 45 mg en la mañana y 15 mg a las 8 horas de la dosis matutina y escalar hasta alcanzar 90/30 mg como la mayor dosis tolerable (B).
7. Se sugiere reevaluar el beneficio del tratamiento cuando los pacientes alcancen el estadio 3b para considerar si debe prolongarse o no. La ficha técnica establece el criterio médico como el criterio fundamental para suspender el tratamiento en estadios avanzados (D).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis* 1983; 2: 630-639
- ² Neumann HP, Jilg C, Bacher J et al. Epidemiology of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an in-depth clinical study for south-western Germany. *Nephrol Dial Transplant* 2013; Jun;28(6):1472-87.
- ³ Martinez V, Comas J, Arcos E et al. Renal replacement therapy in ADPKD patients: a 25-year survey based on the Catalan registry. *BMC Nephrol* 2013; 14: 186
- ⁴ Collins AJ, Foley RN, Herzog C et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: A7, e1-A7,476
- ⁵ Mochizuki T, Wu G, Hayashi T et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996; 272: 1339-1342
- ⁶ The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell* 1994; 78: 725
- ⁷ Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le GE et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase I α Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet* 2016; 98: 1193-1207
- ⁸ Carney EF. Polycystic kidney disease: Cyst growth and cilia in ADPKD. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 555
- ⁹ Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2407-2418
- ¹⁰ Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2015; 88: 17-27
- ¹¹ Ars E, Bernis C, Fraga G et al. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 Suppl 4: iv95-105
- ¹² Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994; 343: 824-827
- ¹³ Pei Y, Obaji J, Dupuis A et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 205-212
- ¹⁴ Bhutani H, Smith V, Rahbari-Oskoui F et al. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88: 146-151
- ¹⁵ Bae KT, Sun H, Lee JG et al. Novel methodology to evaluate renal cysts in polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2014; 39: 210-217
- ¹⁶ Bae KT, Tao C, Wang J et al. Novel approach to estimate kidney and cyst volumes using mid-slice magnetic resonance images in polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013; 38: 333-341
- ¹⁷ Bae K, Park B, Sun H et al. Segmentation of individual renal cysts from MR images in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1089-1097
- ¹⁸ Pei Y, Hwang YH, Conklin J et al. Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 746-753
- ¹⁹ Audrezet MP, Corbiere C, Lebbah S et al. Comprehensive PKD1 and PKD2 Mutation Analysis in Prenatal Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016 Mar;27(3):722-9
- ²⁰ Trujillano D, Bullich G, Ossowski S et al. Diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease using efficient PKD1 and PKD2 targeted next-generation sequencing. *Mol Genet Genomic Med* 2014; 2: 412-421
- ²¹ Rossetti S, Hopp K, Sikkink RA et al. Identification of gene mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease through targeted resequencing. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 915-933
- ²² Eisenberger T, Decker C, Hiersche M et al. An efficient and comprehensive strategy for genetic diagnostics of polycystic kidney disease. *PLoS One* 2015; 10: e0116680
- ²³ Vujic M, Heyer CM, Ars E et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles mimic the renal manifestations of ARPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1097-1102
- ²⁴ Rossetti S, Kubly VJ, Consugar MB et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75: 848-855
- ²⁵ Bergmann C, von BJ, Ortiz BN et al. Mutations in multiple PKD genes may explain early and severe polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 2047-2056
- ²⁶ Audrezet MP, Corbiere C, Lebbah S et al. Comprehensive PKD1 and PKD2 Mutation Analysis in Prenatal Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 722-729
- ²⁷ Torra R, Badenas C, Darnell A et al. Linkage, clinical features, and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2142-2151
- ²⁸ Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA et al. Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. *Kidney Int* 2008; 74: 1468-1479
- ²⁹ Audrezet MP, Cornec-Le GE, Chen JM et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: comprehensive mutation analysis of PKD1 and PKD2 in 700 unrelated patients. *Hum Mutat* 2012; 33: 1239-1250
- ³⁰ Harris PC, Rossetti S. Determinants of renal disease variability in ADPKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 131-139
- ³¹ Ecker T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 194-200
- ³² Sans AL, Roca-Cusachs A, Torra R et al. [Relationship between renal size and blood pressure profile in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal failure]. *Nefrologia* 2010; 30: 567-572
- ³³ Ho TA, Godefroid N, Gruzon D et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease is associated with central and nephrogenic defects in osmoregulation. *Kidney Int* 2012; 82: 1121-1129
- ³⁴ Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1091-1096
- ³⁵ Schrier RW. Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1888-1893
- ³⁶ Rahbari-Oskoui F, Williams O, Chapman A. Mechanisms and management of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 2194-2201
- ³⁷ Schmid M, Mann JF, Stein G et al. Natriuresis-pressure relationship in polycystic kidney disease. *J Hypertens* 1990; 8: 277-283
- ³⁸ Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 2255-2266
- ³⁹ Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 2267-2276
- ⁴⁰ Sans L, Pascual J, Radosevic A et al. Renal volume and cardiovascular risk assessment in normotensive autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5595
- ⁴¹ Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2122-2130
- ⁴² Klahr S, Breyer JA, Beck GJ et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2037-2047
- ⁴³ Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 160-172
- ⁴⁴ Cornec-Le GE, Audrezet MP, Chen JM et al. Type of PKD1 Mutation Influences Renal Outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;
- ⁴⁵ Contreras G, Mercado A, Pardo V, Vaamonde CA. Nephrotic syndrome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1354-1359
- ⁴⁶ Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1560-1567
- ⁴⁷ Cornec-Le GE, Audrezet MP, Rousseau A et al. The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 942-951
- ⁴⁸ Higashihara E, Nutahara K, Tanbo M et al. Does increased water intake prevent disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1710-1719
- ⁴⁹ Wang CJ, Creed C, Winklhofer FT, Grantham JJ. Water prescription in autosomal dominant polycystic kidney disease: a pilot study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 192-197
- ⁵⁰ Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T, Christensen M, Reif G, Grantham JJ. The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2723-2729

- ⁵¹ Gansevoort RT, Arici M, Benzing T et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 337-348
- ⁵² Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1178-1185
- ⁵³ Keith DS, Torres VE, King BF, Zinck H, Farrow GM. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1661-1669
- ⁵⁴ Jilg CA, Drendel V, Bacher J et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence of renal neoplasias in surgical kidney specimens. *Nephron Clin Pract* 2013; 123: 13-21
- ⁵⁵ Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1477-1485
- ⁵⁶ Joutet F, Lhommel R, Devuyst O et al. Diagnosis of cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: attributes and limitations of the current modalities. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3746-3751
- ⁵⁷ Alam A, Perrone RD. Managing cyst infections in ADPKD: an old problem looking for new answers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1154-1155
- ⁵⁸ Joutet F, Lhommel R, Beguin C et al. Positron-emission computed tomography in cyst infection diagnosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1644-1650
- ⁵⁹ Suwabe T, Ubara Y, Higa Y et al. Infected hepatic and renal cysts: differential impact on outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2009; 112: c157-c163
- ⁶⁰ Suwabe T, Ubara Y, Sumida K et al. Clinical features of cyst infection and hemorrhage in ADPKD: new diagnostic criteria. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 892-902
- ⁶¹ Lantinga MA, de Sevaux RG, Drenth JP. 18F-FDG PET/CT during diagnosis and follow-up of recurrent hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 2015; 84: 61-64
- ⁶² Lantinga MA, Darding AJ, de Sevaux RG et al. International Multi-Specialty Delphi Survey: Identification of Diagnostic Criteria for Hepatic and Renal Cyst Infection. *Nephron* 2016; 134: 205-214
- ⁶³ Peces R, Aguilar A, Vega C, Cuesta E, Peces C, Selgas R. Medical therapy with tranexamic acid in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with severe haematuria. *Nefrologia* 2012; 32: 160-165
- ⁶⁴ Sallee M, Rafat C, Zahar JR et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1183-1189
- ⁶⁵ Kanaan N, Goffin E, Pirson Y, Devuyst O, Hassoun Z. Carbohydrate antigen 19-9 as a diagnostic marker for hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 916-922
- ⁶⁶ Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 513-519
- ⁶⁷ Mallett A, Lee VW, Mai J, Lopez-Vargas P, Rangan GK. KHA-CARI Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Guideline: Pharmacological Management. *Semin Nephrol* 2015; 35: 582-589
- ⁶⁸ Savige J, Tunncliffe DJ, Rangan GK. KHA-CARI Autosomal Dominant Kidney Disease Guideline: Management of Chronic Pain. *Semin Nephrol* 2015; 35: 607-611
- ⁶⁹ Casteleijn NF, van Gastel MD, Blankstijn PJ et al. Novel treatment protocol for ameliorating refractory, chronic pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2017; 91: 972-981
- ⁷⁰ de Jager RL, Casteleijn NF, de BE et al. Catheter-based renal denervation as therapy for chronic severe kidney-related pain. *Nephrol Dial Transplant* 2017;
- ⁷¹ Perrone RD, Ruthazer R, Terrin NC. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 777-784
- ⁷² Martinez V, Comas J, Arcos E et al. Renal replacement therapy in ADPKD patients: a 25-year survey based on the Catalan registry. *BMC Nephrol* 2013; 14: 186
- ⁷³ Jankowska M, Chmielewski M, Lichodziejewska-Niemierko M, Jagodzinski P, Rutkowski B. Peritoneal dialysis as a treatment option in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2015; 47: 1739-1744
- ⁷⁴ Janeiro D, Portoles J, Tato AM et al. Peritoneal Dialysis Can Be an Option for Dominant Polycystic Kidney Disease: an Observational Study. *Perit Dial Int* 2015; 35: 530-536
- ⁷⁵ Khan S, Giuliani A, Crepaldi C, Ronco C, Rosner MH. Peritoneal Dialysis for Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Perit Dial Int* 2017; 37: 384-388
- ⁷⁶ Roobeh J, Malekmakan L, Harifi MM, Tadayon T. Posttransplant Outcomes of Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Versus Other Recipients: A 10-Year Report From South of Iran. *Exp Clin Transplant* 2016; Oct 14
- ⁷⁷ Stiasny B, Ziebell D, Graf S, Hauser IA, Schulze BD. Clinical aspects of renal transplantation in polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 2002; 58: 16-24
- ⁷⁸ Glassman DT, Nipkow L, Bartlett ST, Jacobs SC. Bilateral nephrectomy with concomitant renal graft transplantation for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol* 2000; 164: 661-664
- ⁷⁹ Wuthrich RP, Kistler AD, Serra AL. Impact of mammalian target of rapamycin inhibition on autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Transplant Proc* 2010; 42: S44-S46
- ⁸⁰ Gevers TJ, Drenth JP. Diagnosis and management of polycystic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 101-108
- ⁸¹ Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM, Kamath PS, Torres VE. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 2223-2230
- ⁸² Hogan MC, Masyuk TV, Page L et al. Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: results after 2 years. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3532-3539
- ⁸³ Neijenhuis MK, Gevers TJ, Nevens F et al. Somatostatin analogues improve health-related quality of life in polycystic liver disease: a pooled analysis of two randomised, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 591-598
- ⁸⁴ Masyuk TV, Radtke BN, Stroope AJ et al. Pasireotide is more effective than octreotide in reducing hepatorenal cystogenesis in rodents with polycystic kidney and liver diseases. *Hepatology* 2013; 58: 409-421
- ⁸⁵ D'Agnolo HM, Kievit W, Takkenberg RB et al. Ursodeoxycholic acid in advanced polycystic liver disease: A phase 2 multicenter randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016; 65: 601-607
- ⁸⁶ Masoumi A, Reed-Gitomer B, Kelleher C, Bekheirnia MR, Schrier RW. Developments in the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 393-407
- ⁸⁷ Pirson Y. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 173-180
- ⁸⁸ Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369: 1287-1301
- ⁸⁹ Yoo DJ, Agodoa L, Yuan CM, Abbott KC, Nee R. Risk of intracranial hemorrhage associated with autosomal dominant polycystic kidney disease in patients with end stage renal disease. *BMC Nephrol* 2014; 15: 39
- ⁹⁰ Chauveau D, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, Macnicol A, Gonzalo A, Grunfeld JP. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1994; 45: 1140-1146
- ⁹¹ Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 269-276
- ⁹² Ring T, Spiegelhalter D. Risk of intracranial aneurysm bleeding in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2007; 72: 1400-1402
- ⁹³ Hirota K, Akagawa H, Onda H, Yoneyama T, Kawamata T, Kasuya H. Association of Rare Nonsynonymous Variants in PKD1 and PKD2 with Familial Intracranial Aneurysms in a Japanese Population. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 2900-2906
- ⁹⁴ Zhou Z, Xu Y, Delcourt C et al. Is Regular Screening for Intracranial Aneurysm Necessary in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease? A Systematic Review and Meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2017; 44: 75-82
- ⁹⁵ Cagnazzo F, Gambacciani C, Morganti R, Perrini P. Intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence, risk of rupture, and management. A systematic review. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159: 811-821
- ⁹⁶ Schrier RW, Belz MM, Johnson AM et al. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: a prospective ten-year follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1023-1028
- ⁹⁷ Torra R, Nicolau C, Badenas C et al. Ultrasonographic study of pancreatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 1997; 47: 19-22
- ⁹⁸ Torra R, Sarquella J, Calabia J et al. Prevalence of cysts in seminal tract and abnormal semen parameters in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 790-793
- ⁹⁹ Pirson Y. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 173-180
- ¹⁰⁰ Luciano RL, Dahl NK. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 247-254
- ¹⁰¹ Boyer O, Gagnadoux MF, Guest G et al. Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosed in utero or at birth. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 380-388
- ¹⁰² Shamshirsaz AA, Reza BM, Kamgar M et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in infancy and childhood: progression

and outcome. *Kidney Int* 2005; 68: 2218-2224

¹⁰³ Selistre L, de S, V, Ranchin B, Hadj-Aissa A, Cochat P, Dubourg L. Early renal abnormalities in children with postnatally diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1589-1593

¹⁰⁴ Reddy BV, Chapman AB. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 31-42

¹⁰⁵ Orskov B, Christensen KB, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Low birth weight is associated with earlier onset of end-stage renal disease in Danish patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 81: 919-924

¹⁰⁶ Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 820-829

¹⁰⁷ Milutinovic J, Schabel SI, Ainsworth SK. Autosomal dominant polycystic kidney disease with liver and pancreatic involvement in early childhood. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 340-344

¹⁰⁸ 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* 2017; 32: 1262-1275





Poliquistosis renal autosómica dominante

Guías clínicas españolas