LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

Un libro para los pacientes y sus familias

AIRG España

www.airg-e.org

LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

Un libro para los pacientes y sus familias

ARG España

Para los pacientes que no residan en España
deberán realizarse las modificaciones necesarias
por parte de sus médicos especialistas.

Puede solicitar este libro a la siguiente dirección:
Asociación AIRG-E
Rector Triadú, 31, bajos
08014 Barcelona
Tel. 690302872
info@airg-e.org

O bien en la página web:
www.airg-e.org

Título original: *La Polykystose Rénale Dominante Autosomique*
©AIRG-France. Edición 2017

Traducción de la edición francesa: Luis Martínez

Revisón y actualización de la edición en castellano realizada por:
Mónica Furlano, Judith Martins, Laia Sans y Roser Torra

Primera edición en castellano, mayo 2020
©AIRG-E. Asociación para la información y la investigación
de las enfermedades renales genéticas
Impresión Offset Derra. Badalona (Barcelona)
Depósito legal: B 10.555-2020
ISBN: 978-84-09-20488-5

PRESENTACIÓN

Este libro ha sido concebido para informar y ayudar del mejor modo posible a los pacientes con Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (abreviada PQRAD en este libro) y a sus familiares.

En él se detallan los aspectos clínicos de la enfermedad, sus efectos sobre los riñones y sobre el conjunto del organismo, se explica el modo de transmisión precisando los mecanismos que contribuyen a la formación y crecimiento de los quistes en el contexto de la enfermedad. Esta tercera edición ahonda en las mejoras en las pruebas de imagen, en el análisis de los genes implicados y revisa atentamente las nuevas propuestas terapéuticas destinadas a ralentizar la progresión de la enfermedad.

Pensado para los pacientes, este manual tiene como objetivo poner a su disposición una información clara, completa y fidedigna sobre la PQRAD.
Se ofrecen de forma breve indicaciones útiles:

- para vivir con poliquistosis y desarrollar, a pesar de la enfermedad, proyectos en la vida personal, familiar, profesional, deportiva o social;
- para facilitar el diálogo entre usted y sus interlocutores: el médico de cabecera, el nefrólogo, el genetista, etc.; algunas manifestaciones de la enfermedad son desconcertantes, o bien causa de limitaciones en la vida diaria, ¿cómo podemos hacerles frente juntos?
- para ayudar al diálogo dentro de la familia, donde el impacto de la enfermedad genética puede ser muy variable, entre el peso de la herencia y la voluntad de hacer frente a la enfermedad.

La redacción de este libro sobre la PQRAD ha intentado evitar tanto la complejidad como la simplificación excesivas. Aun cuando se ha optado por evitar una redacción con un vocabulario[1] demasiado especializado para lectores no familiarizados con la biología y la medicina, puede que algunos capítulos, sobre la genética de la PQRAD o el estado de la investigación científica y médica, puedan parecer arduos. No duden en saltarse unas cuantas páginas para abordar directamente los temas de su interés, ya que no es preciso leer los capítulos en el orden en que se presentan. También puede ser que lamenten la simplificación a veces excesiva en términos médicos o científicos: este libro no es ni un tratado de medicina ni un artículo científico. No duden en consultar con su médico o nefrólogo para aclarar lo que no entiendan.

1 Estos términos se explican en el glosario al final del libro.

Sobre los redactores, baste decir que son nefrólogos o genetistas de diferentes orígenes, involucrados desde hace tiempo en la medicina de adultos o pediátrica y que comparten una larga experiencia en la atención de pacientes con PQRAD. Su preocupación común ha sido la de proporcionar un material que pueda contribuir a una gestión óptima de la PQRAD entre las personas que puedan consultar esta guía.

AIRG-E España, presenta esta primera edición en castellano sobre la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante gracias a los derechos cedidos por AIRG-France (Asociación para la Información y la Investigación sobre las Enfermedades Renales Genéticas) garantizando ambas asociaciones su distribución con la finalidad de transmitir conocimiento, promover la solidaridad con los pacientes y sus allegados y el apoyo a la investigación de las enfermedades renales genéticas.

Los autores

MATTHIAS BÜCHLER	Servicio de Nefrología e Inmunología Clínica. Hôpital Bretonneau-Centre hospitaliere régional universitaire de Tours, Francia
DOMINIQUE CHAUVEAU	Departamento de Nefrología y Trasplante de órganos Hôpital Rangueil-centro Hospitalier Universitaire de, Toulouse, Francia, Centre de références maladies rénales rares
CLAUDE FEREC	Laboratorio de Genética, Unité Inserm U107B. Hôpital Morvan-Centre hospitaliere régional universitaire de Brest, Francia
MARIE-FRANCE GAGNADOUX	Servicio de Nefrología pediátrica. Centre de références maladies rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte (Marhea). Hôpital universitaire Necker-Enfants Malades, Paris, Francia
EMMANUELLE GENIN	Genética, funcional y biotecnologia, Unité Inserm U107B. Hôpital Morvan-Centre hospitaliere régional universitaire de Brest, Francia
LAURENCE HEIDET	Servicio de Nefrología pediátrico, Centre de référence maladies rénales héréditaires de l 'enfant et de l'adulte (Marhea). Hôpital universitaire Necker-Enfants Malades, Paris, Francia
DOMINIQUE JOLY	Servicio de Nefrologia Adulta. Centre de references maladies renales hereditaires de l'enfant et de l'adulte (Marhea). Hôpital universitaire Necker-Enfants Malades, Paris, Francia
MICHELINE LEVY	AIRG-France
YVES PIRSON	Servicio de Nefrologia. Clinicas universitarias Saint-Luc, Bruxelles, Bélgica
ROSER TORRA	Enfermedades renales hereditarias, Departamento de nefrología. Fundación Puigvert, Barcelona, España

Coordinación: Micheline Lévy

SUMARIO

ALGUNOS DATOS INDISPENSABLES SOBRE LOS RIÑONES 11
Los riñones normales 11
¿Cuáles son las funciones de los riñones? 13

ALGUNOS DATOS INDISPENSABLES SOBRE GENÉTICA 14
Los cromosomas 14
Los genes 15
Las proteínas, el producto de los genes 16
La variabilidad del ADN 18
La transmisión de enfermedades en la familia 21

¿QUÉ ES LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE? 25
Los quistes en los riñones 26
La afectación de otros órganos además del riñón 28
La transmisión de la PQRAD en las familias 29
Los genes y sus proteínas 29
Su frecuencia 31

¿CUÁNDO Y CÓMO ESTUDIAR LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE? 32
Las circunstancias del descubrimiento 32
¿Cómo estudiar la PQRAD? 33
¿A qué edad se debe proponer el estudio? 36
Ventajas e inconvenientes de la exploración 37
¿Y el diagnóstico genético? 38
En conclusión 41

LA AFECTACIÓN RENAL 43
El desarrollo y crecimiento de los quistes renales 43
El análisis de orina 45
El dolor. Atención y tratamiento 45
La hematuria. Cómo atenderla 48

Los cálculos (o litiasis). Cómo tratarlos 48
La infección urinaria. Cómo tratarla 50
El cáncer renal 51
La hipertensión arterial 51
La insuficiencia renal 53

LA AFECTACIÓN DE OTROS ÓRGANOS A PARTE DE LOS RIÑONES 58
Afectación hepática 58
Afectación cardiaca 63
Afectación torácica 64
Aneurismas de las arterias del cerebro (o aneurismas cerebrales) 65
Otras afectaciones 67

VALORACIÓN INICIAL, SEGUIMIENTO, TRATAMIENTO Y HÁBITOS DE VIDA 69
¿Qué ha de saber y hacer en una complicación aguda? 69
Tengo quistes y mi tensión arterial y función renal son normales 70
Cuando hay hipertensión y la función renal es normal 71
Cuando la función renal es insuficiente 76
¿Qué precauciones hay que tomar para evitar el progreso de la insuficiencia renal? 79
¿Y si la insuficiencia renal progresa? 81
La vida cotidiana 81
Pertenezco a una familia con PQRAD. No sé si tengo quistes 83
El embarazo 83

DIÁLISIS Y TRASPLANTE 87
La diálisis 87
Sus modalidades 90
Rechazo y tratamientos inmunosupresores 92
¿Cuáles son los resultados del trasplante? 93
¿Qué complicaciones puede haber? 95
El embarazo después del trasplante renal 96
El trasplante hepático 98

LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE EN LA INFANCIA O EN EL FETO 99
Generalidades 99
Problemas psicológicos asociados a la enfermedad 99
Diagnóstico de PQRAD en un niño 100
El niño con manifestaciones renales 100
El niño sin manifestaciones renales 101
Cuando la PQRAD se descubre en el feto 102
¿Cuál es la evolución de la PQRAD? 103
¿Es siempre seguro el diagnóstico de PQRAD? 104
Los tratamientos en el futuro 106

INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL Y CLÍNICA. AVANCES EN EL TRATAMIENTO 107
¿Cómo se forman los quistes? 108
¿Cómo se forma un quiste? 110
Un objetivo directo de tratamiento: la "terapia ciliar" 112
Los objetivos de tratamiento <<indirecto>> 112
Resultados del ensayo Tolvaptan (TEMPO) 117
Resultados de los ensayos con análogos de la somatostatina 118
Perspectivas 119

OTRAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS ASOCIADAS A QUISTES RENALES BILATERALES 121
Poliquistosis renal autosómica recesiva 121
Esclerosis tuberosa 122
Enfermedad de von Hippel Lindau 123
Enfermedades ligadas al gen HNF-1B 124
Síndrome orofaciodigital de tipo 1 125

ANEXOS 127
El sistema renina-angiotensina y sus bloqueadores 127
El sistema renina-angiotensina 127
Los medicamentos que se oponen al sistema renina-angiotensina 127
Los ensayos terapéuticos (fase III) 128
La consulta de un asesoramiento genético 130
Diagnóstico prenatal y diagnóstico preimplantacional 131
Las pruebas genéticas con acceso libre en internet 132

LÉXICO 133

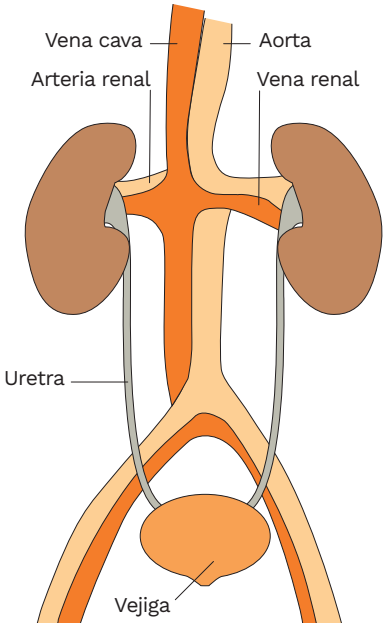
ALGUNOS DATOS INDISPENSABLES SOBRE LOS RIÑONES

Los riñones normales

Los riñones, por lo general en número de dos, se sitúan a ambos lados de la columna vertebral, a la altura de la región lumbar.

La orina fluye por los uréteres, que son los conductos que unen a los riñones con la vejiga, y se acumula en la vejiga antes de ser expulsada por la uretra a través de las micciones.

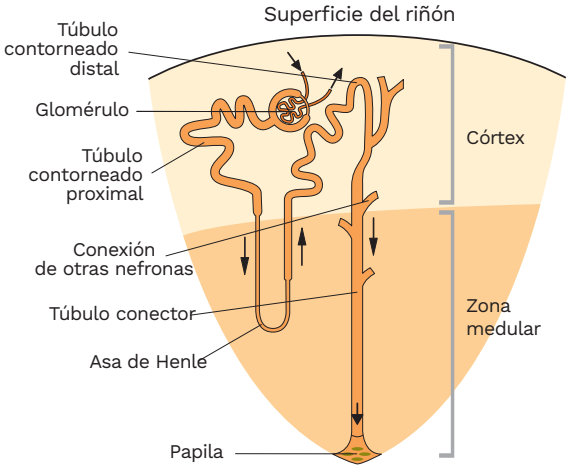
El papel de los riñones es el de filtrar las sustancias que contiene la sangre, de reabsorber las que son útiles y de eliminar, por la orina, el agua y los desechos.



Los riñones son irrigados por las ramas de división de las arterias renales (una por riñón) que nacen de la aorta. La sangre filtrada en los riñones pasa a las venas renales que vierten en la vena cava para unirse a la circulación general.

¿CUÁL ES LA ESTRUCTURA DE LOS RIÑONES?

Cada riñón está formado por un millón de pequeñas unidades funcionales llamadas nefronas. Las nefronas están rodeadas por un tejido "de envoltorio" (el tejido intersticial) surcado por vasos sanguíneos. Una nefrona normal comienza por un filtro, el glomérulo, a través del cual se forma la orina llamada «primitiva». Esta fluye por el túbulo, un tubo largo y estrecho constituido por cuatro segmentos sucesivos denominados respectivamente túbulo contorneado proximal, asa de Henle, túbulo contorneado distal y conducto colector.



Corte del riñón, desde su superficie, arriba, a su parte profunda, abajo. Se ha representado una nefrona. El glomérulo está situado en la parte exterior del riñón (córtex). El túbulo realiza un largo trayecto, desde el córtex junto al glomérulo hasta la zona interna del riñón (zona medular) en bucle, antes de volver al córtex y verter en el conducto colector.

Cada glomérulo está formado por una red de vasos sanguíneos contenidos en un espacio limitado por una cápsula (la cápsula de Bowman). La sangre cargada de desechos (representada por la flecha entrante) entra en el glomérulo a través de una arteriola, denominada arteriola aferente, pasa por las ramificaciones de esta arteriola y se convierten en finos vasos sanguíneos o capilares. Los capilares se vuelven a unir para formar una nueva arteriola, la arteriola eferente, por donde sale la sangre que ha sido filtrada a través del glomérulo (representada por la flecha saliente).

¿CÓMO FUNCIONAN LAS NEFRONAS NORMALES?

Primera etapa

Los glomérulos son los que filtran continuamente la sangre para producir la orina primitiva.

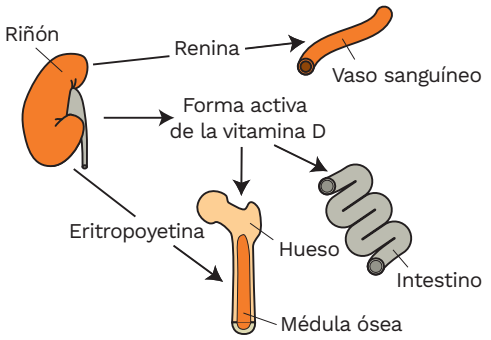
Segunda etapa

La orina primitiva pasa seguidamente a los túbulos donde su composición se modifica progresivamente para dar lugar a la orina final. El volumen de orina primitiva filtrada por los glomérulos es del entorno de 180 litros por día en adultos. A lo largo del recorrido por los túbulos, en el que cada segmento proporciona una función específica, el 99% del volumen de la orina primitiva se reabsorbe, siendo tan solo de un litro por día el volumen de orina que se expulsa.

¿Cuáles son las funciones de los riñones?

Los riñones desempeñan tres funciones importantes en el organismo:
1. Una función esencial es la eliminación de diversos desechos de los que el organismo quiere deshacerse: la urea, la creatinina y el ácido úrico principalmente.
2. Los riñones mantienen el equilibrio de la composición del organismo controlando las entradas y salidas de agua y de los elementos aportados, en cantidad variable, por la alimentación, particularmente el sodio (proveniente de la sal de los alimentos), el calcio, el fósforo, el potasio y los bicarbonatos.
3. Como se muestra en el dibujo inferior, el riñón es también un órgano que fabrica tres hormonas:

- La eritropoyetina (EPO) que es indispensable para estimular la formación de los glóbulos rojos (hematíes) de la sangre en la médula ósea.
- La renina que realiza un papel esencial en el control de la tensión arterial.
- La forma activa de la vitamina D, que permite la absorción del calcio a través del intestino y asegura la mineralización de los huesos.



ALGUNOS DATOS INDISPENSABLES SOBRE GENÉTICA

La primera célula de un embrión contiene toda la información genética que le permitirá la elaboración de los elementos que necesitará el organismo a lo largo de toda su vida. Esta célula se multiplicará para producir los miles de células que constituyen al ser humano y que son idénticas desde el punto de vista genético.

Dentro de cada célula, el material que contiene la información genética se presenta en forma de cromosomas, unos filamentos que se pueden observar a través del microscopio.

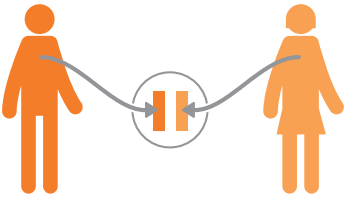
Los cromosomas

LOS DIFERENTES CROMOSOMAS

Todas las células del cuerpo humano, salvo las células reproductoras llamadas gametos (óvulos en las mujeres y espermatozoides en los hombres), contienen en su núcleo la misma cantidad de material genético, 46 cromosomas repartidos en 23 pares. Estos 23 pares de cromosomas difieren entre sí por su tamaño y su estructura.

Existen 22 pares de cromosomas (clasificados del 1 al 22 en orden decreciente en función de su tamaño) llamados autosómicos que son idénticos para los dos sexos. El par 23 está formado por los cromosomas sexuales. Son esenciales para determinar el sexo, siendo diferentes en hombres y mujeres. En las mujeres, el par 23 está formado por dos cromosomas X, uno proveniente de la madre y el otro del padre. En el caso de los hombres, el par 23 está constituido por un cromosoma X proveniente de la madre y un cromosoma Y proveniente del padre.

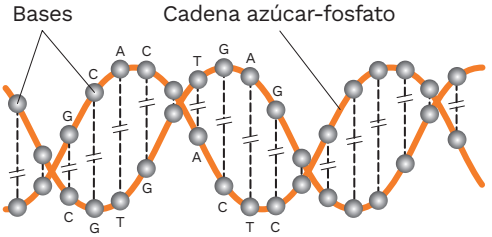
Los núcleos de las células reproductoras son los únicos del cuerpo humano que poseen solo un cromosoma de cada par: contienen solo 23 cromosomas. El óvulo fecundado, resultado de la unión del óvulo y el espermatozoide, contiene el material genético de ambos progenitores, es decir, dos veces 23 cromosomas.



Cada par de cromosomas se formará al azar por una copia de un cromosoma heredado del padre y de una copia de un cromosoma heredado de la madre.

¿CÓMO ES UN CROMOSOMA?

Los cromosomas están constituidos principalmente por ácido desoxirribonucleico, también llamado ADN. El ADN es una molécula muy grande compuesta por diferentes elementos químicos, azúcares y fosfatos, y de elementos nitrogenados llamados bases. La asociación de azúcares, fosfatos y bases constituyen los nucleótidos. Existen cuatro y se diferencian según la naturaleza de la base nitrogenada que los constituye.



El ADN está dispuesto sobre dos hebras enfrentadas y acopladas de forma helicoidal; cada una de las barras de la hélice se compone de asociaciones de pares de bases nitrogenadas.

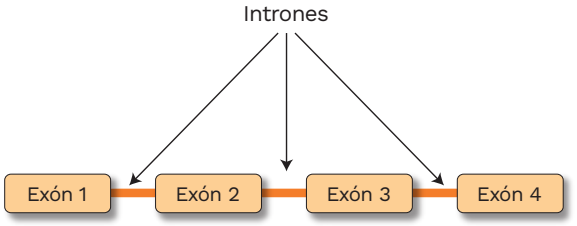
Los genes

¿QUÉ ES UN GEN?

El gen es una porción de ADN que contiene la información para dirigir la fabricación de proteínas. El conjunto de todos los genes determina tanto las características comunes a todos los miembros de una especie como las características propias de cada individuo.

Se ha estimado que cada ser humano posee 20.000 genes diferentes. Cada uno de ellos ocupa un lugar concreto (llamado «locus») en un cromosoma determinado. La molécula de ADN puede entenderse como una secuencia de genes, separada por segmentos de los cuales aún se desconoce la función, pero que podrían jugar un papel en la regulación de su expresión.

En el interior de los genes, se distinguen partes codificantes denominadas «exones» y partes no codificantes, los «intrones». En el núcleo de la célula, un proceso complejo de corta y pega (llamado «splicing») conduce a la eliminación de los intrones y a la agrupación de los exones que son traducidos en proteínas. El conjunto de exones, que denominamos «exoma», ocupa un ámbito de un 2% del espacio en los cromosomas.



En este ejemplo, el gen tiene cuatro exones que controlan la fabricación de la proteína. Pero hay muchos genes que tienen decenas de exones. Los intrones serán eliminados.

¿CÓMO SE TRANSMITEN LOS GENES?

Los genes se transmiten a través de las células reproductoras (óvulos o espermatozoides) de una generación a la siguiente. Los cromosomas van por pares, cada individuo tiene dos copias de cada gen en un par dado de cromosomas: uno se hereda de su madre y el otro de su padre.

Las proteínas, el producto de los genes

¿QUÉ ES UNA PROTEÍNA?

Las proteínas pueden considerarse como las obreras de las células: son indispensables para su estructura, su desarrollo y su funcionamiento. Cada proteína se produce en un momento preciso de la vida del individuo, en una cantidad

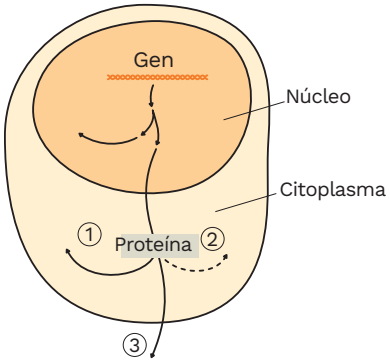
precisa, proporcionando cada una de ellas una función concreta dentro de la célula o en el organismo. Además, las diversas proteínas interactúan entre si de una forma que evoluciona a lo largo de la vida.

¿CÓMO ESTÁ CONSTITUIDA UNA PROTEÍNA?

Cada proteína está formada por un conjunto de aminoácidos, que siguen un orden preciso, para que la proteína pueda realizar su función normal en el organismo. La cadena así constituida se repliega en el espacio para que la proteína pueda asegurar su relación con otras proteínas.

¿CÓMO SE «FABRICA» UNA PROTEÍNA?

El gen, presente en el núcleo celular, regula la producción de la proteína en la célula. Se trata de un proceso extremadamente complejo, que tendrá lugar en varias etapas y será controlado desde varios niveles.

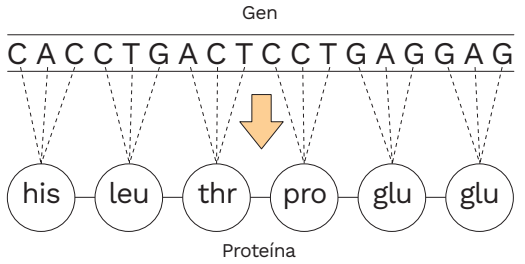


La «fabricación» de la proteína por el gen pasa por varias etapas en el núcleo y, después, en el citoplasma. Tras la eliminación de los intrones en el núcleo, una decodificación permite a la proteína ser traducida en el citoplasma. Según las circunstancias puede entonces ser almacenada (opción 1), degradada (opción 2), o exportada fuera de la célula (opción 3).

¿CÓMO SE EFECTÚA LA TRADUCCIÓN?

Recordemos que la molécula de ADN es una secuencia de cuatro tipos de nucleótidos que se corresponden con los cuatro tipos de bases (Adenina, Timina, Citosina, Guanina). El genoma humano contiene aproximadamente 3 mil mi-

llones de pares de bases. Los genetistas han descubierto el conjunto de reglas de correspondencia que permiten la traducción del mensaje genético: a cada secuencia de tres bases consecutivas en el ADN, corresponde uno de los 20 aminoácidos utilizados para construir las proteínas. Es este «código genético» el que permite la traducción, de los mensajes inscritos en el genoma, en proteínas con funciones muy precisas.



Aquí vemos la correspondencia normal entre tres bases (las iniciales C, A, T y G) consecutivas y sus aminoácidos (las tres letras minúsculas corresponden respectivamente a la Histidina, Leucina, Treonina, Prolina, Ácido Glutámico y Ácido Glutámico).

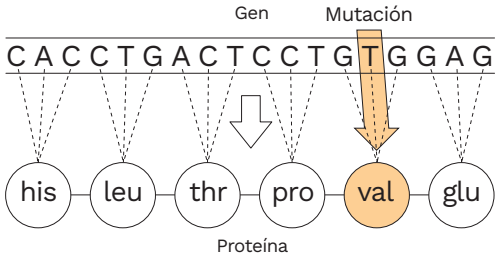
La variabilidad del ADN

VARIANTES GENÉTICAS

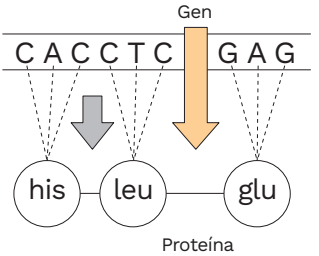
La molécula de ADN no es idéntica de un individuo a otro. Presenta en toda su longitud, ya sea en el gen o entre los genes, un gran número de variaciones de secuencia que se denominan «variantes» genéticas o, incluso, alelos. Las posiciones dentro del genoma en que se encuentran estas variantes son del orden de varios millones. Algunas de estas variantes son muy comunes[1] y otras son más raras.

Estas variaciones son las responsables de la variabilidad genética de los seres humanos. Pueden afectar a una sola base del ADN: se habla entonces de variación de un solo nucleótido (primera figura). O también pueden implicar a varios nucleótidos. También pueden suponer alteraciones de la estructura del ADN comportando, por ejemplo, que los nucleótidos sean «borrados» (segunda figura) o, por el contrario, inseridos.

1 Mencionemos los tres alelos A, B y O del gen que determina los grupos sanguíneos A, B, O y AB. El número de alelos puede ser mayor, alcanzando varias decenas o incluso centenas. Uno de los genes del sistema HLA tiene más de 500 alelos identificados.



Un ejemplo. Por relación con la figura de la página precedente, el cambio de una sola base (Timina en vez de Adenina) entraña la formación de un aminoácido diferente (Valina en vez de Ácido glutámico) lo que genera entonces dos alelos diferentes, pero sin modificar el tamaño del gen. La proteína está completa, no truncada.



Otro ejemplo. Por relación con la figura de la página precedente, la pérdida (o borrado) de nueve nucleótidos, cambia el tamaño del gen y entraña la fabricación de una proteína reducida de tres aminoácidos. La proteína está incompleta, truncada.

¿CUÁL ES EL IMPACTO DE ESTAS VARIANTES GENÉTICAS?

Su impacto funcional puede ser muy diferente.

- Algunas (llamadas «polimorfismos») pueden no suponer una alteración de la función de la proteína fabricada por el gen, que sigue siendo eficaz.
- Otras variaciones producen ligeras modificaciones cuantitativas o cualitativas de la proteína sin alterar seriamente su función. Tal vez, puedan incrementar ligeramente el riesgo de enfermedad.
- Algunas otras, según sus características y su posición en el gen, pueden suponer una pérdida o alteración de la función de este gen, donde la proteína no se fabrica, o se fabrica en una cantidad mayor o menor a la necesaria, o se produce bajo una forma alterada, truncada, produciendo una actividad nula

o muy reducida, o mal plegada y perdiendo lugares importantes para su actividad enzimática o sus enlaces con otras proteínas. Hablamos entonces de «mutaciones».

MUTACIONES O VARIANTES PATÓGENAS SEGÚN LA TERMINOLOGÍA ACTUAL[2]

Cuando una mutación toca el ADN de una célula reproductora, se la denomina «germinal». Es trasmisible según las leyes de la herencia; se habla de herencia constitucional. Las mutaciones germinales afectan a todas las células. Son diferentes de las mutaciones adquiridas que aparecen a lo largo del crecimiento o de la vida, que afectan a un órgano o a un tejido, y en las cuales el desorden puede conducir a la aparición de un cáncer, por ejemplo.

Entre las mutaciones germinales es preciso distinguir:

- Aquellas que son útiles, permitiendo, por ejemplo, responder eficazmente a las agresiones de organismos patógenos como los virus. Estas participan en la evolución de las especies.
- Aquellas que son «deletéreas», y que conducen a una disfuncionalidad de una proteína o a la ausencia de la misma. Estas alteraciones provocan perturbaciones de los procesos biológicos responsables de la aparición de una u otra enfermedad hereditaria.

Cuando varios individuos de una misma familia están afectados por una enfermedad hereditaria, habitualmente sucede porque comparten la misma mutación germinal deletérea, es decir, una mutación que tiene las mismas características y la misma posición en el gen que han recibido de un ancestro común. Por el contrario, entre familias diferentes de pacientes, la naturaleza de la mutación y/o su posición en el gen pueden ser diferentes.

2 La nomenclatura internacional ha sido modificada con el fin de expresar las variaciones genéticas identificadas según su impacto sobre la función de la proteína. A partir de ahora, en las publicaciones o en las contabilizaciones de los exámenes genéticos, el término «variante patógena» indica que la variante identificada es claramente la causa de la enfermedad, pudiendo sustituir a la palabra mutación. La interpretación es más difícil cuando las variantes identificadas en un paciente son clasificadas como «probablemente patogénicas» o de «significado incierto». Los términos mutación y gen mutado (gen portante de la mutación) aún se utilizan en este libro.

La transmisión de enfermedades en la familia

El modo de transmisión de la enfermedad se obtiene a partir de la determinación de los sujetos afectados y no afectados de esta familia. El árbol genealógico ha de resumir esta información.

Siguiendo las leyes establecidas por Mendel[3], los genetistas han identificado cuatro modos principales de transmisión. La transmisión puede ser *autosómica* cuando el gen causante es llevado por un autosoma (cromosoma no determinante del sexo) y *ligada al sexo*[4] cuando el gen está en el cromosoma X.

LA TRANSMISIÓN AUTOSÓMICA DOMINANTE

Definición

Una enfermedad se transmite según el modelo autosómico dominante cuando:

- El gen causante está en un autosoma (uno de los 22 cromosomas);
- O si la presencia de un solo gen mutado es suficiente para que la enfermedad se manifieste.

El gen normal no puede compensar el efecto del gen mutado, ya que este lo «domina».

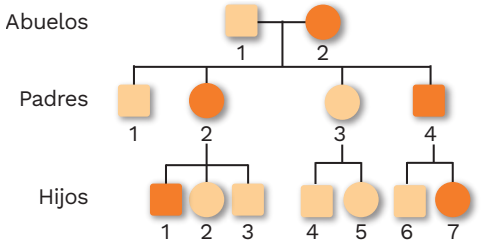
Características generales

- Afecta tanto a las hijas como a los hijos ya que el gen implicado se encuentra en un autosoma y por lo tanto no está ligado al sexo del sujeto.
- Una persona afectada tiene, por lo menos, a uno de sus padres afectado.
- Una persona enferma tiene un 50% de posibilidades de «transmitir» la enfermedad[5] a cada uno de sus hijos. Que el primer hijo sea sano no significa que el segundo vaya a estar afectado. En cada embarazo el riesgo de que el recién nacido esté afectado es de un 50%, porque cada vez el individuo afectado tiene una posibilidad entre dos de que el gen transmitido sea el mutado, o una suerte entre dos de que el transmitido sea normal (siempre que solo haya un cónyuge afectado).
- La transmisión de las enfermedades autosómicas dominantes ocurre sin salto generacional.
- Una persona que no tiene el gen mutado no puede «transmitir» la enfermedad a sus hijos.

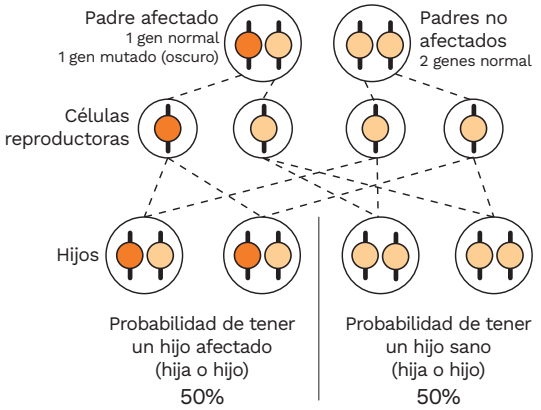
3 Estas leyes básicas de la herencia fueron establecidas por Gregor Mendel en 1865, por lo que a veces se dice transmisión mendeliana.

4 Este tipo de trasmisión no se describe en este libro.

5 No se trasmite la enfermedad, sino el gen con la mutación responsable de la enfermedad.



En un árbol genealógico, los hombres son representados con cuadrados y las mujeres con círculos. Los sujetos afectados se oscurecen. En esta familia, cuatro personas están afectadas: la abuela, dos de sus hijos (la madre nº 2 y el padre nº 4) y dos de los nietos (nº 1 y nº 7) pertenecientes a diferentes hermanos. Los afectados se encuentran en diferentes generaciones y su reparto aparece en vertical en el árbol genealógico.



He aquí la unión de una persona no afectada con una persona que sí lo está. Cada niño hereda al azar uno u otro de los cromosomas del padre y uno u otro de los cromosomas de la madre.

De esta unión nacen niños de los que el 50% tienen dos genes normales, no están afectados, y el otro 50% ha heredado el gen mutante y están afectados. Estos porcentajes son estadísticos. En una familia determinada puede haber un porcentaje diferente. El azar puede hacer que en una familia de 3 niños, por ejemplo, uno o dos o los tres niños estén afectados.

Estas normas generales tienen algunas excepciones, particularmente:
1. Cuando la mutación no supone necesariamente la aparición de la enfermedad (se dice que la penetrancia es incompleta).
2. Algunas mutaciones son muy antiguas, la enfermedad se ha transmitido a través de varias generaciones de la familia.

En ocasiones ocurre lo contrario, sucede que una persona afectada ha nacido de padres no afectados. Esta aparente excepción a las normas se debe al hecho de que, en uno de los gametos de uno de los padres, durante la fecundación, el gen normal ha sufrido una alteración produciendo una variante patógena. Este fenómeno se llama mutación *de novo* o «neomutación». En las enfermedades de trasmisión autosómica dominante, el diagnóstico de la enfermedad puede llevarse a cabo mientras no haya antecedentes familiares. Pero, en los descendientes de este afectado, nos encontraremos con las características habituales del modo autosómico dominante de transmisión.

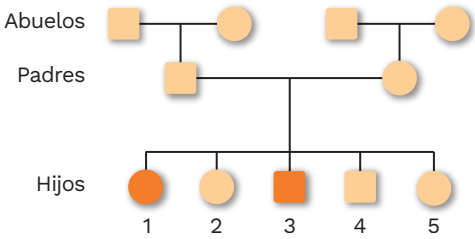
LA TRASMISIÓN AUTOSÓMICA RECESIVA

Definición

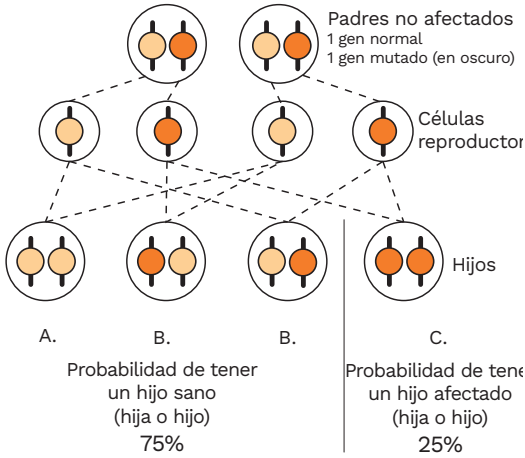
Una enfermedad se transmite según el modo autosómico recesivo:
· si el gen causante está en un autosoma (uno de los 22 cromosomas);
· y si la enfermedad se produce cuando los dos genes llevan la misma mutación.

Características generales

· Hay tantas niñas como niños afectados.
· Una persona afectada nace de dos padres sanos, pero ambos portan un gen mutado.
· En cada embarazo, el riesgo de que el niño esté enfermo es del 25%: la persona afectada tiene una posibilidad entre dos de transmitir el gen mutado o una entre dos para transmitir el gen normal.



En esta familia, los abuelos y los padres no están enfermos, pero llevan el gen mutado. La enfermedad ha aparecido en los nietos: una chica (nº 1) y un chico (nº 3). Los demás hermanos no tienen la enfermedad. Los afectados se hallan dentro del mismo grupo de hermanos, lo que da una repartición horizontal en el árbol genealógico.



Esta es la descendencia de una pareja de padres no afectados pero portadores ambos del mismo gen mutado.

Los niños A tienen los dos genes normales, por lo tanto no están afectados. No transmitirán la enfermedad a sus hijos. Los niños B han recibido solo un gen mutado. Tampoco están afectados. La enfermedad surge en los niños C que, independientemente de su sexo, han recibido un gen afectado de su padre y otro gen afectado de su madre.

¿QUÉ ES LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE?

La Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD o PKD en inglés) es una enfermedad caracterizada por:

1. El desarrollo progresivo de múltiples quistes en cada riñón y por causar las más frecuentes manifestaciones clínicas en el adulto joven.
2. La afectación habitual de otros órganos además de los riñones.
3. Una trasmisión hereditaria del tipo autosómico dominante.

En este capítulo se describen brevemente las principales características de la PQRAD. La información más detallada se encuentra en los capítulos siguientes.

BREVE HISTORIA

El término ***poliquistosis*** significa «varios quistes».

Los médicos conocían (desde la antigüedad) la existencia de enfermedades caracterizadas por la presencia de múltiples quistes en ambos riñones. Las primeras descripciones que identificaron la PQRAD se realizaron en el siglo XIX por los médicos franceses Jean Cruveilhier (*Anatomie pathologique du corps humain*, publicada en 1829-1835) y Pierre Rayer (*Traite des maladies du rein*, publicado en 1841). Las descripciones anatómicas se obtuvieron a partir de observaciones que se hacían tras la muerte de los pacientes.

En su tesis (*Du gros rein polykystique*) escrita en 1888, Félix Lejars introdujo el término «riñón poliquístico» y explicó que se puede diagnosticar esta enfermedad durante la vida de los pacientes en los cuales hay un claro aumento de los riñones, que son por lo tanto palpables, con una superficie desigual y lobulada por los quistes.

En 1899, Steiner, un médico alemán, identifico el carácter hereditario de la enfermedad (*Über der Degeneración Grosscystic nieren und derLeber*).

A finales del siglo XIX, las principales características clínicas de la enfermedad ya se habían establecido. Haría falta 60 años más para que un estudiante danés estableciera definitivamente en su tesis el modo de transmisión autosómico dominante (*OZ Dalgaard, Bilateral polycystic disease of the kidneys. A follow-up of 284 patients and their families,* 1957).

Cuarenta años más tarde se identificaron los dos genes responsables de la PQRAD.

La investigación sigue en marcha. Ahora se están determinando los mecanismos responsables de la formación y del crecimiento de los quistes, lo cual va acompañado de algunos avances en el tratamiento de la enfermedad. En 2007-2008 se iniciaron algunos ensayos terapéuticos. El primer tratamiento contra la progresión de la PQRAD se empezó a comercializar en Europa en 2016.

Los quistes en los riñones

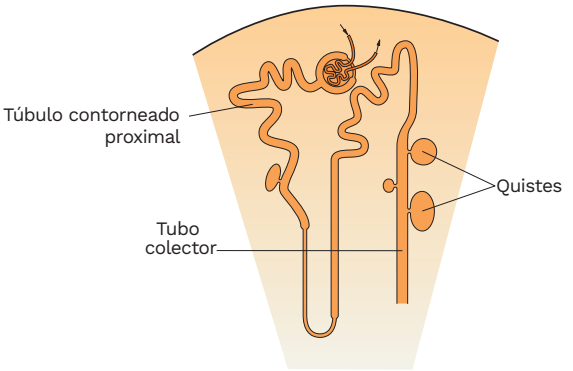
¿QUÉ ES UN QUISTE?

Se trata de una cavidad que contiene un líquido y que está recubierta de una pared hecha con una capa de células epiteliales.

SUS CARACTERÍSTICAS EN LA PQRAD

Los quistes renales

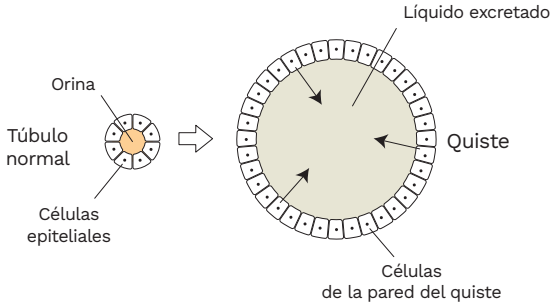
- crecen a partir de todos los segmentos de la nefrona, ya sea en el glomérulo (raramente) o en el túbulo (sobre todo el colector);
- afectan sólo de un 1 a un 10% de las nefronas;
- se desarrollan de forma lenta y gradual.



En esta nefrona han crecido tres quistes: uno a expensas del túbulo contorneado proximal y los otros tres a expensas del túbulo colector. Progresivamente irán perdiendo sus conexiones con el túbulo renal.

Inicialmente, los quistes son minúsculos. Luego crecerán a expensas de la pared del túbulo, que dejará de ser recta. A partir de cierto tamaño, el quiste puede perder su conexión con el túbulo, mientras sigue creciendo.

En el siguiente esquema se muestra como la causa del aumento de tamaño en los quistes es una secreción de líquido (representado por las tres flechas) de las células epiteliales que constituyen la pared del quiste y de la proliferación de estas células formando su membrana.



¿A QUÉ EDAD APARECEN LOS QUISTES?

La mayor parte de los quistes tienen una formación temprana: a veces se pueden detectar antes del nacimiento, mediante una ecografía realizada durante el control del embarazo. Su crecimiento es muy lento.

No es raro que no se puedan detectar por imagen (ecografía) antes de los 10-20 años de edad, cuando miden unos escasos milímetros. Poco a poco van aumentando su volumen, hasta alcanzar el tamaño de una mandarina o una naranja (unos 10 cm de diámetro).

Alrededor de los 50 años, decenas o cientos de quistes pueden estar presentes en ambos riñones.

¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES CAUSADAS POR LOS QUISTES RENALES?

A medida que crecen, los quistes son responsables del aumento en volumen de los riñones. Comprimen los componentes normales del riñón, se rodean de fibrosis, e impiden la función normal de la nefrona: es así como aparece la insuficiencia renal.

- Las manifestaciones clínicas asociadas a los quistes del riñón (pesadez o dolor, sangre en la orina, cálculos, infecciones de las vías urinarias), por lo general, se manifiestan en la edad adulta.
- La hipertensión arterial es común y temprana en la enfermedad renal poliquística. Suele presentarse como una hipertensión moderada.

- La insuficiencia renal comienza a menudo entre los 40 y 50 años y progresa lentamente. La insuficiencia renal terminal es la complicación sería más común de la PQRAD. Suele ocurrir entre los 50 y 60 años, y requiere diálisis o el trasplante renal.

¿LA INSUFICIENCIA RENAL GRAVE ES INEVITABLE?

No. Todas las personas con PQRAD no evolucionan necesariamente a una insuficiencia renal terminal.

Los esfuerzos de los últimos 20 años para entender el mecanismo de formación de los quistes y de su progresivo crecimiento, nos permiten vislumbrar ya tratamientos capaces de impedir o retrasar el desarrollo de los quistes, y prevenir las complicaciones asociadas.

La afectación de otros órganos además del riñón

La PQRAD no es una enfermedad limitada a los dos riñones. Varias anomalías pueden afectar a otros órganos (ver capítulo *La afectación de otros órganos además de los riñones*):

- los quistes en el hígado se asocian frecuentemente con los quistes renales;
- de forma más rara pueden verse afectados:
  - las arterias del cerebro, en forma de aneurismas;
  - en el corazón, la válvula mitral puede verse afectada de forma leve, pero parece que no más que en la población general;
  - los órganos genitales masculinos, sin producir infertilidad ni disfunción sexual.

LA VARIABILIDAD DE LA ENFERMEDAD

Las manifestaciones y la evolución de la afectación de los riñones y otros órganos varían de familia en familia. Del mismo modo, dentro de la misma familia, es común que la gravedad de la enfermedad sea diferente en cada afectado.

La transmisión de la PQRAD en las familias

LA PQRAD ES UNA ENFERMEDAD GENÉTICA

Se sabe desde principios del siglo XX que:

- la PQRAD se transmite de una generación a otra,
- la PQRAD afecta tanto a hombres como a mujeres,
- todos los hijos de una persona afectada, ya sea el padre o la madre, tienen un riesgo del 50% de estar afectados.

Estas constataciones han llevado a la conclusión de que la PQRAD es una enfermedad hereditaria cuya transmisión, dentro de una familia y de una generación a otra, es autosómica dominante.

A veces un paciente es el único miembro afectado de una familia. Alrededor de un 5-10% de los pacientes con PQRAD desarrollan la enfermedad sin antecedentes familiares; los padres, una vez examinados, no muestran ningún quiste renal.

En estos casos, los genetistas sospechan de una mutación *de novo* producida en los gametos de uno de los padres. Este paciente podrá transmitir la PQRAD a sus descendientes: sus hijos tendrán un riesgo del 50% de estar afectados, como en los casos heredados.

Los genes y sus proteínas

¿CUÁLES SON LOS GENES IMPLICADOS EN LA PQRAD?

Dos genes distintos pueden ser los responsables de este trastorno.

El primer gen, llamado *PKD1*, fue localizado en el brazo corto del cromosoma 16 en 1985, e identificado en 1991; se conoció su estructura completa en 1995.

En 1993, se demostró que un segundo gen, el *PKD2*, localizado en el brazo largo del cromosoma 4, era también responsable de la PQRAD. En 1996 fue identificada y conocida su estructura.

PKD1, PKD2 Y LA ENFERMEDAD

Los datos genéticos han establecido que las mutaciones del gen *PKD1* es el responsable de la enfermedad en un 75% de las familias y las del gen *PKD2* lo es del 15% de las familias.

Pero aún quedaba un 10% de familias para las cuales no era posible identificar su mutación. Gracias a las nuevas tecnologías de secuenciación, un estudio en colaboración internacional ha permitido (en 2016) la identificación de un tercer gen, denominado *GANAB*, situado en el cromosoma 1. Está implicado en una forma rara de PQRAD, poco grave, que corresponde a menos del 1% de familias «*PKD1/PKD2* negativas». Sin duda, otros genes serán identificados en los próximos años.

Este descubrimiento de varios genes responsables de una misma enfermedad constata lo que se denomina una «heterogeneidad» genética.

¿CUÁL ES LA RELACIÓN ENTRE ESTOS GENES Y LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS?

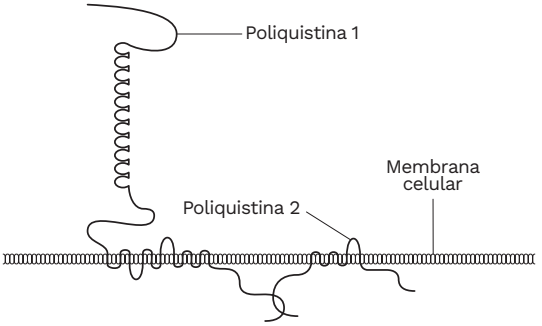
Ambos genes *PKD1* y *PKD2* son responsables de una enfermedad similar, pero no idéntica, es lo que llamamos «expresividad» variable.

Está claro que estas dos formas genéticas de la PQRAD difieren entre ellas por su impacto en los riñones. A los 70 años, un 70% de los pacientes afectados por la PQRAD alcanzan el estadio de la insuficiencia renal terminal. Pero la edad media en que se alcanza difiere según el gen mutado: la evolución de la insuficiencia renal es más tardía y más lenta en la forma *PKD2* que en la *PKD1*.

El estudio de las relaciones entre las mutaciones del gen *GANAB* y las manifestaciones clínicas son aún escasas. La presentación clínica recuerda al de la forma *PKD2* y la evolución hacia la insuficiencia renal terminal es muy tardía; predomina la afectación hepática.

¿CUÁLES SON LAS PROTEÍNAS PRODUCIDAS POR ESTOS DOS GENES?

Los genes *PKD1* y *PKD2* permiten a la célula producir dos proteínas, la poliquistina-1 y la poliquistina-2, respectivamente. Estas dos proteínas se sitúan en la membrana de las células tubulares y se localizan preferentemente en una especie de antena de la célula, el cilio primario (ver capítulo *Investigación experimental y Clínica*, pág. 107). Sus funciones no se han comprendido completamente aún. El tercer gen, *GANAB*, es codificado una enzima, la glucosidasa 2 alfa, que parece jugar un rol en la maduración y en la localización ciliar de las poliquistinas.



La poliquistina 1 y 2 son proteínas largas, insertas en la membrana de las células tubulares. La poliquistina-1 es una proteína muy larga, de la cual una gran parte se sitúa en el exterior de la célula. La poliquistina-1 y la poliquistina-2 actúan en tándem, el extremo de una está en contacto con el extremo de la otra, y de ahí la similitud de las manifestaciones clínicas de ambas formas genéticas de este trastorno.

La dilucidación del papel de las poliquistinas y de los mecanismos que llevan a la formación y crecimiento de los quistes es lo que está ayudando a desarrollar tratamientos efectivos contra la enfermedad.

Su frecuencia

La frecuencia de la PQRAD varía según las regiones y según los métodos de detección empleados: desde 1/500 por el examen de los riñones de los pacientes después de su fallecimiento, a 1/4000 en los programas de detección por imagen.

Esta divergencia significa probablemente que cierto número de pacientes no son diagnosticados en vida y que la enfermedad es menos frecuente en algunas poblaciones. La prevalencia actual aceptada es de 1/1000.

¿Y CUÁL ES LA INCIDENCIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL?

Es un porcentaje que conocemos mejor.

De cinco a quince personas por millón de habitantes y por año. Cada año, alrededor de unas 350 personas afectadas de PQRAD precisan tratamiento renal sustitutivo en España.

¿CUÁNDO Y CÓMO ESTUDIAR LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE?

El diagnóstico de la PQRAD se puede hacer:
- cuando se identifican quistes en ambos riñones, y
- cuando hay un historial familiar de transmisión de la enfermedad poliquística autosómica dominante.

Las circunstancias del descubrimiento

CIRCUNSTANCIAS

La PQRAD se puede detectar en circunstancias diversas:
- A menudo durante un diagnóstico en el cribaje familiar.

También por complicaciones relacionadas con los quistes renales:
  - por el dolor, la hematuria (sangre en la orina), la expulsión de un cálculo renal, por el sangrado o infección en un quiste;
  - en la detección de la hipertensión arterial;
  - en la exploración de una insuficiencia renal.
- Rara vez, durante la exploración de anomalías fuera de los riñones como en el descubrimiento de quistes en el hígado o de un aneurisma de las arterias cerebrales.
- A veces accidentalmente, sobre todo durante un examen mediante imágenes del abdomen (por ejemplo, una ecografía rutinaria en una mujer embarazada).

¿A QUÉ EDAD SE DETECTAN LOS QUISTES RENALES?

Se detectan en edades muy variables.

En algunos casos, los quistes se pueden detectar desde el embarazo, en los riñones del feto.

Lo normal es que no se detecten hasta mucho más tarde, en la niñez o en la edad adulta. Los quistes aumentan de tamaño lenta y progresivamente, en la mayoría de los casos no alcanzan un tamaño suficiente para ser detectado por ecografía hasta una edad entre los 10 y los 30 años.

Al aumentar los quistes, aumenta el tamaño de los riñones: es frecuente que estos se hagan palpables en pacientes delgados, ya que los riñones normales habitualmente no se advierten.

¿Cómo estudiar la PQRAD?

LA ECOGRAFÍA DE LOS RIÑONES E HÍGADO

Es la forma de detección más simple, la menos costosa y la más fácilmente disponible.

Los aparatos más recientes y eficaces, permiten la detección de los quistes inferiores a un centímetro (a partir de 4-5 milímetros).

El examen es menos preciso en las personas obesas.

La calidad de la ecografía depende, por otro lado, de la experiencia del profesional.

LA RESONANCIA MAGNÉTICA Y EL ESCÁNER (TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA - TC)

Tienen algunas ventajas respecto a la ecografía:

- permiten ver los quistes más pequeños (a partir de 2 milímetros);
- pueden utilizarse en personas obesas;
- dependen menos de la habilidad del profesional.

Su principal inconveniente es que su coste es notoriamente más elevado.

En el caso del Escáner (TC o TAC), hay que añadir como inconveniente la exposición a rayos X y la inyección de productos de contraste yodados. Por ello suele preferirse más a menudo la Resonancia Magnética.

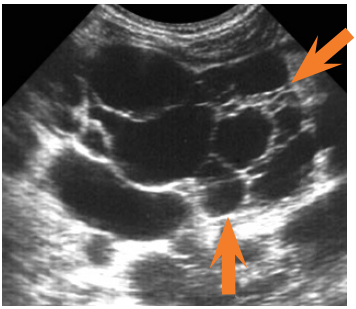
EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Actualmente es posible realizar un diagnóstico. Se ha convertido en una técnica más accesible y menos costosa, pero cuya interpretación es aún compleja y sus indicaciones limitadas. (Ver el párrafo *¿Y el diagnóstico genético?* Pág. 38)

EN RESUMEN

La elección del tipo de examen más apropiado depende a la vez de:

- la existencia o ausencia de PQRAD en la familia;
- si se precisa confirmar o descartar con certeza absoluta la PQRAD;
- y, finalmente, de la edad del paciente.



Ecografía renal típica de la PQRAD en un hombre de 45 años. Los quistes (se indican un par con las flechas) son múltiples, deformando el contorno del riñón y aumentando su tamaño.

¿CUÁNDO PODEMOS DECIR QUE SE TRATA DE UNA PQRAD?

1. En el caso de una persona que pertenece a una familia en la que varios miembros están afectados por la PQRAD

- Si la ecografía muestra numerosos quistes en los dos riñones y asociados a quistes en el hígado, el diagnóstico es claro.
- Si el número de quistes detectados por la ecografía en los riñones es escaso y no hay quistes en el hígado, entonces es más difícil el diagnóstico. Esta suele ser la situación del adolescente o del adulto joven, en una edad en la que los quistes pueden ser minúsculos y escapar a la detección por ecografía debido a su pequeño tamaño.

Los criterios diagnósticos (resumidos en las dos tablas siguientes) se han establecido para la ecografía, y más recientemente, para la Resonancia Magnética. El examen de primera instancia es la ecografía, siendo más útil la Resonancia Magnética para los pacientes de menos de 40 años si hay dudas diagnósticas por ecografía.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN FUNCIÓN DE LA EDAD

Sujetos de edad mayor a 40 años: ecografía

	EL DIAGNÓSTICO DE PQRAD ES	
	Confirmado si	*Excluido si*
De 40 a 59 años	Al menos 2 quistes en cada riñón	Menos de 2 quistes
Tras los 60 años	Al menos 4 quistes en cada riñón	Menos de 2 quistes

Sujetos de edad entre 15 y 39 años: ecografía o Resonancia Magnética

	EL DIAGNÓSTICO DE PQRAD ES	
	Confirmado si	*Excluido si*
De 15 a 29 años	Al menos 2 quistes en cada riñón en ecografía o más de 10 quistes en los 2 riñones en la Resonancia	Menos de 5 quistes en los 2 riñones en la Resonancia
De 30 a 39 años	Ídem 15-29 años	Algún quiste en la ecografía o menos de 5 quistes en los dos riñones en la Resonancia

Si hay alguna duda, particularmente cuando sea preciso excluir formalmente la PQRAD en un donante de riñón potencial, será preciso recurrir al análisis genético.

2. Y si no hay familiares afectados por la PQRAD

Esta posibilidad no es rara. La causa de la enfermedad quística debe ser buscada con cuidado.

Brevemente, los cuatro marcadores que pueden ser útiles son:

- ¿Cuál es la disposición de los quistes y el tamaño de los riñones? Si hay muchos quistes y los riñones están aumentados de tamaño, el diagnóstico de PQRAD es muy probable.
- ¿Hay quistes en el hígado? En caso afirmativo, el diagnóstico de PQRAD es muy probable.
- ¿Tienen quistes algunos familiares y lo ignoran? Se ha de pedir al paciente que pregunte a sus familiares próximos y que sugiera la realización de ecografías de los riñones (y del hígado) a los dos padres, y eventualmente a hermanos, hermanas y su descendencia.
- ¿Hay alguna otra causa plausible para la enfermedad quística? En efecto, la disposición de los quistes en los riñones, el historial médico del paciente y de su familia pueden sugerir la presencia de otra enfermedad quística más rara que la PQRAD (ver capítulo *Las otras enfermedades hereditarias asociadas a quistes renales bilaterales.*. Página 121). En estas situaciones, el diagnóstico genético se ha convertido en una herramienta muy apreciada con los pacientes en los que el diagnóstico es dudoso.

¿A qué edad se debe proponer el estudio?

A CUALQUIER EDAD

A partir del momento en que un acontecimiento no habitual (dolor, hematuria, cálculos renales, hipertensión) pueda sugerir la PQRAD en un «sujeto con riesgo» de padecerla (con un progenitor afectado).

¿Y SI NO HAY MANIFESTACIONES CLÍNICAS QUE LO INDIQUEN?

Todavía se está debatiendo cual es la edad pertinente para hacer esta primera ecografía. En el caso del paciente adulto, la decisión debe dejarse al interesado.

Las guías clínicas recomiendan esperar a la mayoría de edad (18 años en España). Este examen se realizará siempre después de una visita médica donde se aporte toda la información necesaria y en la que se explique que un estudio por imagen normal no tiene por qué ser concluyente.

¿SE TIENE QUE REPETIR ENTONCES EL ESTUDIO POR IMAGEN?

Si la primera imagen no muestra quistes y no está justificado un estudio genético, la ecografía puede volverse a hacer cada 5 años hasta la edad de 40 años.

Pero es importante informar al pediatra o al médico de cabecera de la existencia de afectados por la PQRAD en la familia.

¿Y SI APARECE UN TRATAMIENTO QUE DEBA DARSE EN FASES MUY TEMPRANAS?

Es razonable pensar que estas observaciones sobre la edad del diagnóstico varíen el día, no muy lejano, en que un tratamiento que trate de bloquear el crecimiento de los quistes haya probado su eficacia y su aceptabilidad en niños y adolescentes.

Ventajas e inconvenientes de la exploración

El objetivo del diagnóstico de una persona con probabilidades de padecer la enfermedad es el de reunir la información disponible para poder organizar la supervisión médica y ser capaz de asesorar en las mejores condiciones. Es deseable que la relación con el nefrólogo comience antes del diagnóstico y se mantenga después. También puede ser útil una visita a un médico especialista en genética.

LAS VENTAJAS

En el caso de los pacientes afectados, un diagnóstico precoz permite:

- El diagnóstico y tratamiento de una eventual hipertensión arterial.
- Informar al paciente o advertir al médico sobre los casos de dolor, hematuria o de infección renal.
- Si está indicado, planificar un diagnóstico precoz de aneurismas cerebrales.
- Desaconsejar eventualmente la práctica de deportes violentos (deportes de combate, hockey sobre hielo...).
- Realizar recomendaciones dietéticas.

UNA INFORMACIÓN IMPORTANTE PERO HABITUALMENTE IGNORADA

El diagnóstico permite también la identificación de otros afectados dentro de la familia, que será un 50% aproximado de las personas con riesgo y su descendencia: no existe riesgo de transmitir la enfermedad si no estás afectado.

LOS INCONVENIENTES

La confirmación del diagnóstico puede entrañar:

- Una inquietud permanente sobre el futuro, particularmente si el diagnóstico concierne a un niño.
- La preocupación de transmitir la enfermedad a los hijos.
- Consecuencias profesionales e individuales perjudiciales (seguro médico etc...).

EL DIAGNÓSTICO DE LA PQRAD TIENE CONSECUENCIAS

Antes de confirmar el diagnóstico se debería mantener una entrevista con un nefrólogo para considerar las consecuencias que pueden tener.

Estas varían con cada paciente y con el historial médico de su familia.

Cuando la afectación se descubre por azar (habitualmente en exámenes radiológicos del abdomen) también es recomendable pedir lo antes posible una cita con el nefrólogo.

¿Y el diagnóstico genético?

La aparición de las tecnologías de secuenciación masiva (*Next Generation Sequencing* o NGS) ha permitido en estos últimos años abrir nuevas perspectivas para el diagnóstico molecular de las enfermedades genéticas. La secuenciación masiva permite analizar los diversos genes implicados en una enfermedad. Está reemplazando poco a poco a las técnicas clásicas de secuenciación hasta ahora empleadas. De hecho, es más rápida y menos cara.

Las nuevas técnicas permiten secuenciar todo o la mayor parte del genoma, o todo o la mayor parte de los exones (o «exoma») o bien utilizar paneles de genes por grupos de enfermedades. Han mejorado considerablemente el diagnóstico y el asesoramiento genético para los pacientes y sus familias. Pueden ser necesarias algunas técnicas complementarias para identificar algunas mutaciones (grandes deleciones o inserciones).

¿Se puede saber cuál es el gen causante?

La gravedad de la enfermedad renal puede ayudar a predecir el gen implicado:

- la aparición de una insuficiencia renal terminal antes de los 55 años en una familia es un indicio de la implicación del gen *PKD1*;
- la ausencia de insuficiencia renal terminal en un pariente afectado de edad superior a los 70 años sugiere la implicación del gen *PKD2*.

ANÁLISIS DEL GEN *PKD1*

A pesar de los importantes avances de las técnicas genéticas y del desarrollo de nuevas técnicas, el número de laboratorios en el mundo que puedan ofrecer hoy en día un análisis del gen *PKD1* es aun restringido. El análisis es delicado por varias razones:

- El gen *PKD1* es un gen muy largo (46 exones).
- Una parte importante del gen se repite varias veces en el cromosoma, lo cual dificulta el uso de las técnicas convencionales de búsqueda de mutaciones.
- Se han descrito un gran número de variantes.
- Las mutaciones se hallan repartidas a lo largo de todo el gen. No hay una "zona caliente" donde se localicen una mayoría de mutaciones.
- En más de dos tercios de los pacientes las mutaciones son «truncantes», es decir, responsables de un proteína truncada o ausente; en el tercio de pacientes restantes son «no truncantes».

ANÁLISIS DEL GEN *PKD2*

El análisis es más fácil que el del *PKD1*:

- El gen es menos largo (15 exones).
- Se han descrito un gran número de variantes.
- Las mutaciones son casi todas truncantes.

EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Gracias a las nuevas técnicas más rápidas, menos costosas, la situación del análisis molecular de los genes en la PQRAD está evolucionando.

El conocimiento del gen y las posibilidades de estudio molecular permiten actualmente, a un laboratorio entrenado, identificar la mutación responsable, ya sea en el gen *PKD1* o en el *PKD2*, en 9 de cada 10 pacientes. En algunos pacientes, la anomalía no se pone en evidencia. Habiendo sido conservado el ADN de los pacientes, la anomalía podrá ser posiblemente identificada en cuanto aumenten los conocimientos en genética.

El espectro de las mutaciones en los genes *PKD1* y *PKD2* es extremadamente variado. Hoy en día más de 2000 mutaciones diferentes han sido descubiertas y publicadas[1]. Estos datos significan que cada familia posee prácticamente una mutación que le es propia. Se dice que son mutaciones privadas, a partir del momento en que no se descubren más que en una sola familia. Algunas son compartidas por varias familias, pero suelen guardar alguna relación (la mutación se encuentra en pacientes con un ancestro común).

1 Una lista de todas las mutaciones y variantes conocidas de los genes *PKD1* y *PKD2* está publicada y puesta al día en la página web http://pkdb.mayo.edu/

Sin embargo, la interpretación de los resultados plantea problemas científicos y éticos. Los inconvenientes son principalmente el gran número de variaciones de significado desconocido que complican el análisis de los datos.

Una vez identificadas las variantes, se debe evaluar su posible patogenicidad mediante análisis complementarios. Puede ser difícil para el genetista probar que la variante encontrada en un paciente es realmente la causa de la enfermedad. Se plantean varias cuestiones:

- ¿Se ha descartado otra variante del gen *PKD1* o del gen *PKD2* que podría ser responsable de la enfermedad?
- ¿Ha sido publicada esta variante con anterioridad?
- ¿Esta variante está presente en otros miembros de la familia afectados y ausente en los no afectados?

CORRELACIÓN ENTRE GENOTIPO Y FENOTIPO

El estudio cuidadoso de estas correlaciones ha mostrado que no solo el gen involucrado, *PKD1* o *PKD2*, sino también el tipo de mutación tienen una influencia significativa en la evolución de la función renal.

Por lo tanto, se ha confirmado el hecho que, en comparación con los pacientes portadores de una mutación *PKD1*, los pacientes con mutación en *PKD2* alcanzan el estadio de la insuficiencia renal terminal 20 años más tarde.

Además, el estudio *Genkyst* ha demostrado que el tipo de mutación presente en el gen *PKD1* es un predictor de la evolución hacia la insuficiencia renal terminal. Por lo tanto, una mutación denominada «truncante» conduce a una evolución hacia una insuficiencia renal terminal que ocurre 10 años antes de media que en los pacientes con una mutación de «sentido erróneo», es decir, cambiando un aminoácido por otro (ver figuras del capítulo *Algunos datos indispensables en genética.* Pág. 14).

INTEGRACIÓN DE DATOS CLÍNICOS

La aportación de datos clínicos que complementaran los datos genéticos llevó a proponer una valoración, el «ProPKDscore» (Pro por *Predicting Renal Outcome*), que permite clasificar a los pacientes según su riesgo teórico de evolucionar rápidamente hacia la insuficiencia renal terminal, o por el contrario, tener una probabilidad muy baja de llegar un día a la diálisis.

La toma en consideración de estos datos, permite distinguir, según la gravedad de la PQRAD, categorías de pacientes en un momento en que los nuevos tratamientos pueden permitir retardar el desarrollo de los quistes renales (ver capítulo *Investigación experimental y clínica.* Pág. 107). Está claro que el beneficio de estos nuevos tratamientos solo podrá apreciarse con el estudio de grupos de pacientes con una gravedad comparable.

¿CUÁNDO SE CONSIDERA OPORTUNO EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO?

En algunas circunstancias excepcionales y tras la discusión entre el paciente, el nefrólogo y el genetista:

1. Para la exclusión formal de la PQRAD en el caso de un posible riesgo en la donación de un riñón entre familiares cuando las técnicas de imagen no son concluyentes.
2. Para un diagnóstico formal de PQRAD cuando no se haya podido establecer mediante las técnicas habituales (por ejemplo, antes de la concepción de un hijo).
3. Para la confirmación o exclusión de un diagnóstico de PQRAD en el caso de historia clínica e imágenes atípicas que puedan sugerir otra enfermedad quística.
4. La necesidad de un diagnóstico prenatal o preimplantacional por parte de unos padres con antecedentes familiares de afectación severa.

¿Y EN EL FUTURO?

Si apareciera un tratamiento previo a la aparición de los quistes eficaz, es evidente que aumentaría la demanda del diagnóstico genético.

EL MARCO JURÍDICO DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS

En España el paciente tiene derecho a que se le realice un estudio genético, siempre y cuando tenga indicación para ello.

En conclusión

El diagnóstico de la PQRAD concierne no solo al paciente, sino también a toda su familia.

Es muy importante tener un diagnóstico seguro si queremos estar informados de forma clara y justa sobre lo que nos concierne. El diagnóstico de la PQRAD no es difícil en la mayoría de los pacientes y se apoya en la información familiar, en las características de las imágenes renales (sobre todo en la ecografía) y en la afectación de otros órganos.

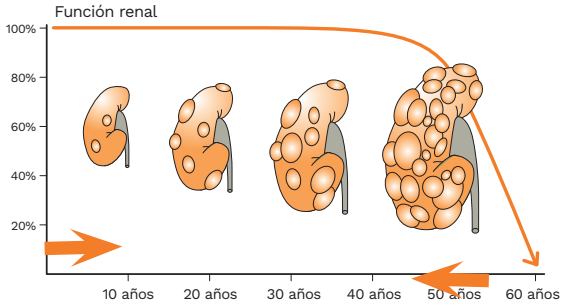
En un número reducido de pacientes, la confirmación del diagnóstico de PQRAD o de su exclusión puede plantear algunas dificultades.

La causa puede ser la presencia de otras enfermedades hereditarias raras. Corresponde al nefrólogo el planteamiento de esta posibilidad (Capítulo *Otras enfermedades hereditarias asociadas a quistes renales bilaterales.* Pág. 121).

LA AFECTACIÓN RENAL

El desarrollo y crecimiento de los quistes renales

La mayor parte de las manifestaciones de la enfermedad renal están ligadas al desarrollo y al crecimiento de los quistes renales. Los quistes van apareciendo y aumentando de tamaño a lo largo de la vida, mucho antes de la disminución de la función renal.



Esta imagen muestra en paralelo el aumento en volumen y número de los quistes, así como el aumento de tamaño de los riñones y la evolución de la función renal con la edad. En el caso de afectación del tipo *PKD1*, la función renal es normal hasta los 40 años, declinando seguidamente en un periodo medio de 10 a 15 años, hasta llegar a la Insuficiencia Renal Terminal.

EL AUMENTO DE VOLUMEN DE LOS RIÑONES

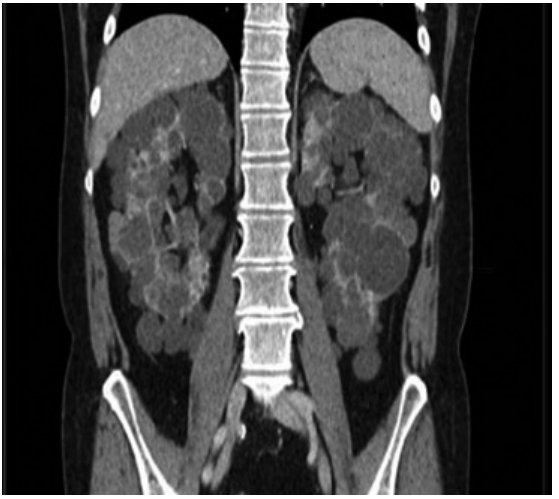
Actualmente ya es posible evaluar con precisión el volumen de los riñones –evaluación que llamamos volumetría- y de los quistes gracias al TAC y a la resonancia magnética. Es posible calcular la tasa de crecimiento anual del volumen renal comparando los resultados de años consecutivos.

Esta tasa varía de un 3 a un 8%:

- Según el gen que esté implicado. Los pacientes con el gen *PKD1* afectado tienen una tasa de crecimiento más rápida que los afectados en el *PKD2*.
- Y según el sexo, el crecimiento en el caso de los hombres suele ser más rápido que en el de las mujeres.

Se prefiere la Resonancia Magnética (RM) al Escáner (TAC) por los motivos mencionados anteriormente (ver capítulo *¿Cuándo y cómo estudiar la Poliquistosis Renal Autosómica dominante?* Pág. 32). Se propone realizar una RM, con una medición del volumen renal, en el examen inicial de cualquier paciente adulto. Esta prueba sistemática puede resultar valiosa posteriormente, cuando se trate de localizar e interpretar una complicación (hemorragia, infección, ...).

La volumetría, que hasta hace poco solo se hacía en centros especializados, debido al tiempo necesario para hacer las mediciones (unos 15 minutos), es ahora más fácil con el uso de un método simplificado (un cálculo automático sobre la base de la longitud máxima del riñón, su anchura y profundidad) y más rápido (unos 7 minutos). Los radiólogos están normalizando este método denominado «elipsoide».



Escáner (TAC) del abdomen de un hombre de 45 años (su ecografía aparece en el capítulo anterior). Los dos riñones (situados a un lado y otro de la columna vertebral) presentan un tamaño aumentando así como múltiples quistes (dos de ellos indicados por las flechas). Este TAC permite una medida precisa del volumen renal. Se puede advertir en este paciente que el hígado no está afectado.

¿QUÉ APORTA LA VOLUMETRÍA O LA MEDIDA DE ALTURA DE LOS RIÑONES?

1. En investigación

La medición del volumen renal por Resonancia Magnética o TAC se ha utilizado en los ensayos terapéuticos dirigidos a ralentizar el crecimiento de los quistes (ver capítulo *Investigación clínica y experimental*. Pág. 107).

También se ha usado para predecir la edad de llegada a la Insuficiencia Renal Terminal.

El volumen renal, ya normalizado en función de la altura del individuo (el volumen sumado de ambos riñones se expresa en mililitros por metro de altura), proporciona también información sobre la evolución de la función renal en pacientes que aún mantienen, al hacer la volumetría, una función normal.

De este modo, se ha demostrado que un volumen renal total superior a 600 mililitros por metro predice, con una alta probabilidad, una disminución en la tasa de filtración glomerular (ver párrafo: *la insuficiencia renal.* Pág. 53) por debajo de 60 mililitros por minuto en 8 años.

Propuesto por el equipo de nefrología de la Clínica Mayo (Rochester, EE.UU.), esta fórmula que incorpora el volumen elipsoide, la altura del individuo y su edad en el momento de la volumetría puede predecir la edad de llegada a la Insuficiencia Renal Terminal. Estas nuevas herramientas aún han de ser validadas.

2. Para el tratamiento

La medición del volumen renal total ajustado a la altura por resonancia magnética es útil para valorar la indicación de tratamiento con Tolvaptan.

El análisis de orina

Aporta poca información respecto de la PQRAD. La proteinuria es generalmente muy débil y la hematuria microscópica (una cantidad excesiva de glóbulos rojos, pero no suficiente como para colorear la orina) habitualmente ausente. El análisis de orina solo es útil en caso de sospecha de infección de la vía urinaria.

El dolor. Atención y tratamiento

Los quistes renales pueden estar mucho tiempo sin dar molestias.

Sin embargo, acaban provocando dolor en la mayor parte de los afectados por la PQRAD. El análisis preciso de la localización del dolor y de las características asociadas puede ayudar a comprender su mecanismo y a organizar el tratamiento adecuado. Hay dos tipos de dolor asociados a los quistes:

- El dolor agudo, de aparición repentina.
- El dolor prolongado, a veces incapacitante, en el abdomen o en los flancos.

EL DOLOR AGUDO. ¿CÓMO TRATARLO?

La aparición de repente de un dolor intenso en la región renal hace suponer alguna complicación.

1. En ausencia de dolor, o si se trata de una fiebre moderada y pasajera (inferior a los 38ºC y de duración inferior a dos días) la causa de estos dolores puede ser:
- El sangrado de un quiste por ruptura de un pequeño vaso sanguíneo.
- O el desplazamiento de un cálculo renal por las vías urinarias.

Este dolor se puede aliviar con medicamentos como el *paracetamol* o *Nolotil*. El médico o el nefrólogo pueden recetar analgésicos más fuertes para aliviar el dolor severo. Si el dolor es importante, se debería visitar al médico para practicar una ecografía.

2. Si el dolor va acompañado de una fiebre superior a los 38ºC o de escalofríos, se puede pensar en una infección renal (en la infección de un quiste).

Se debería consultar rápidamente a un médico con el fin de determinar cuál es el germen causante de la infección con un examen citobacteriológico de la orina[1] e iniciar inmediatamente un tratamiento antibiótico, si es preciso modificado por los resultados del examen.

EL DOLOR CRÓNICO. ¿CÓMO SOBRELLEVARLO?

Una vez que el volumen de un quiste, o de un grupo de quistes, se hace importante, estos quistes pueden ocasionar una sensación de peso permanente o intermitente. El dolor puede ser difuso en los flancos, la espalda, el abdomen o ser más localizado.

El dolor crónico o la molestia ligada al volumen de los riñones

Este dolor puede afectar de forma relevante la vida cotidiana. Si la molestia es importante se pueden utilizar analgésicos simples durante unos días, por ejemplo los que contienen *paracetamol* (de 2 a 4 gramos para los adultos en función de su peso y de la intensidad del dolor). Se desaconseja su uso cotidiano y prolongado. No se recomienda el uso crónico de la *Aspirina®*, ni de medicamentos antiinflamatorios sin esteroides. En algunos casos será necesario el uso de analgésicos más potentes, que contengan algún opiáceo débil, como el *tramadol* por ejemplo. Hay que evitar hacer un uso crónico de estos medicamentos o de recurrir a opiáceos más fuertes (pueden generar dependencia).

1 La disponibilidad en casa de un recipiente esterilizado suministrado por el laboratorio es el medio más indicado.

¿Y si estos tratamientos no son suficientes?

Hay pacientes con dolor crónico, debido al volumen de los quistes renales, para los cuales estos tratamientos no son efectivos. Es aconsejable recurrir a especialistas en dolor. Ellos pueden prescribir otros fármacos que contengan por ejemplo miorelajantes y/o antidepresivos. Tal vez la aparición de nuevos fármacos que ayuden a controlar el crecimiento de los quistes puedan evitar la aparición de estos dolores crónicos. Este es, por ejemplo, un beneficio claro que se ha observado con el *Tolvaptan* (ver capítulo *Investigación clínica y experimental*. Pág. 107).

¿Hay más opciones?

En el caso de pacientes en los que el dolor les inhabilita para la vida cotidiana y para los que los tratamientos antes citados son insuficientes, puede haber otras propuestas:

1. Si el dolor está claramente relacionado con la presencia de uno o dos quistes (alcanzando el tamaño de una naranja) cuya posición sea la causa de la molestia, se puede indicar un tratamiento específico como la punción y esclerosis del quiste. En caso de fracaso terapéutico se puede volver a realizar una segunda vez. No es un procedimiento fácil y puede requerir de la colaboración entre el nefrólogo, el urólogo y el radiólogo.

2. Algunas técnicas destinadas a destruir las fibras nerviosas que transmiten el dolor renal al cerebro han sido propuestas en algunos Centros de Referencia a pacientes que han agotado otros recursos terapéuticos. Estos son el bloqueo del plexo celíaco o, más recientemente, la denervación simpática renal por cateterismo de las arterias renales. Estas técnicas aún han de ser evaluadas rigurosamente en estos centros.

3. En un estadio de insuficiencia terminal, se puede proponer la ablación del riñón (nefrectomía) si es posible por laparoscopia, o una embolización (una obstrucción de las arterias que nutren a los quistes) para reducir el volumen de sus quistes. En estos casos también es preciso que se coordinen el nefrólogo, el urólogo y el radiólogo para compartir y tener en cuenta las características individuales del paciente y la experiencia en estos temas antes de recomendar algo al paciente.

La hematuria. Cómo atenderla

Es la aparición de sangre en la orina.

Es muy frecuente en el curso de la PQRAD y aparece por lo menos una vez en la vida en la mitad de los afectados. A pesar de que provoca una viva inquietud, es de carácter benigno.

La orina a veces es de color rojo, de color oscuro (color *Coca-Cola*) o a veces con coágulos oscuros. Estos coágulos pueden interferir en la fluidez de la orina y provocar dolor, por ejemplo como los cólicos nefríticos. La hematuria puede persistir durante varios días pero se resuelve sola, habitualmente en menos de una semana.

¿CUÁLES SON LAS CAUSAS?

- Normalmente se trata de la ruptura de un vaso sanguíneo en la pared de un quiste.
- Otras veces se trata de un cálculo renal que al desplazarse roza las cavidades renales o el uréter provocando el sangrado y los dolores.
- De forma menos habitual, la hematuria puede deberse a una infección del aparato urinario.

¿QUÉ SE DEBE HACER?

Es útil beber en abundancia durante el tiempo que dure la hematuria para evitar la formación de coágulos voluminosos.

La reducción de la actividad física o el reposo absoluto solo son precisos en el caso de una hematuria abundante y duradera. Es recomendable evitar acciones que puedan provocar un traumatismo abdominal (como el uso de una moto o ejercicios de salto, etc.).

El dolor se puede tratar mediante los analgésicos antes citados.

El uso de la *Aspirina*®, que fluidifica el riego sanguíneo, esta desaconsejado.

Si la hematuria va acompañada de fuertes dolores y de fiebre, el médico hará practicar una ecografía renal para localizar el cálculo y un examen citobacteriológico de la orina para descartar una infección.

Cada una de estas situaciones requerirá un tratamiento específico.

Los cálculos (o litiasis). Cómo tratarlos

Alrededor de un 20% de los afectados por PQRAD han tenido o tendrán cálculos renales (se trata de un porcentaje algo mayor al de la población general).

SUS PARTICULARIDADES

La formación de cálculos se ve favorecida por:

- Ciertas características particulares de la orina (una mayor acidez) de las personas afectadas por PQRAD.
- Una ralentización del flujo de la orina secundaria a las cavidades renales deformadas por los quistes.

Los cálculos son de medida variable.

Se forman en las cavidades renales y pueden desplazarse de los riñones a las vías urinarias, es decir, a los uréteres, a la vejiga y a la uretra.

Los síntomas que provocan dependen de estos dos factores, tamaño y localización. A veces no generan ningún problema. En otras ocasiones provocan dolor (el cólico nefrítico) o una hematuria relacionada con su desplazamiento por las vías urinarias.

¿CÓMO DETECTAR Y TRATAR MÉDICAMENTE LOS CÁLCULOS?

De forma esquemática podemos decir que hay dos variedades de cálculos en la PQRAD.

- La primera es invisible en la radiografía simple: se dice que son «radiotransparentes». Pero es posible detectarlos mediante ecografía o escaner[2]. Estos cálculos radiotransparentes están compuestos por ácido úrico. Es recomendable alcalinizar la orina (bebiendo agua rica en bicarbonatos como el agua de *Vichy*) y a veces establecer un tratamiento con *alopurinol* que permita disolverlos o prevenir su formación.
- La segunda variedad de cálculos es perfectamente visible en las radiografías, son "radioopacos" ya que están formados con sales de calcio. No es posible su disolución.

¿CUÁNDO ES PRECISO RECURRIR A UN TRATAMIENTO UROLÓGICO?

Si los cálculos obstruyen las vías urinarias, un cirujano urólogo deberá tratarlo empleando probablemente una sonda (sonda *JJ*) en la vía urinaria obstruida para restablecer el flujo de la orina y aliviar el dolor.

De forma más reciente se emplea el recurso de las ondas de choque (o litotricia) que suele ser eficaz para fraccionar los cálculos más voluminosos. Estas ondas fragmentan los cálculos y permiten así la expulsión indolora de los fragmentos de forma natural sin recurrir a la cirugía.

En un pequeño número de casos puede ser necesaria la intervención quirúrgica, particularmente si el cálculo es muy grande, si hay infección o en el caso de que la litotricia no funcione.

---

2 Un escáner con densitometría puede precisar a veces la naturaleza del cálculo.

¿CÓMO EVITAR LA FORMACIÓN DE NUEVOS CÁLCULOS?

La medida más importante es beber por lo menos dos litros de agua al día, repartidos a lo largo de la jornada. En la práctica, preparar por la mañana dos botellas para todo el día es la manera más segura de hacerlo. Esta aportación de agua puede además ralentizar un poco el crecimiento de los quistes.

Una de las causas de la formación de cálculos en el caso de la PQRAD es la existencia de una fuerte acidez en la orina, es recomendable alcalinizar la orina tomando citrato potásico.

La infección urinaria. Cómo tratarla

Como en la población general, es más habitual en la mujer que en el hombre. Cuando se limita a la vejiga se llama cistitis, y se caracteriza por la necesidad frecuente de orinar y el ardor durante la evacuación de la vejiga.

El peligro es que la infección se extienda a los riñones. La pielonefritis aguda se caracteriza por dolores en los costados, escalofríos y fiebre.

En ocasiones pueden llegar a infectarse los quistes, lo cual dificulta el tratamiento de la infección.

¿CÓMO TRATAR LA CISTITIS?

La cistitis leve se trata de igual modo que en las personas no afectadas por la PQRAD. El tratamiento ha de ser rápido mediante un antiséptico o un antibiótico durante tres días.

¿Y LA PIELONEFRITIS Y LA INFECCIÓN EN LOS QUISTES?

Suele ser necesaria la hospitalización con el fin de:

- Identificar el germen responsable de la infección (por análisis de sangre o de orina).
- Localizar el quiste infectado (el *PET-scan* es la herramienta adecuada).
- Y pautar correctamente el tratamiento. Los antibióticos son indispensables. Al principio puede ser necesaria su administración intravenosa.

Puede ser que el examen citobacteriológico de la orina sea negativo aunque la infección quística esté demostrada. Puede haberse producido un desprendimiento de varios quistes de su tubo de origen y por tanto del árbol urinario.

El tratamiento de un quiste infectado es delicado. Hay pocos antibióticos que se difundan correctamente dentro de los quistes y algunos son más eficaces que otros para esterilizar el contenido de los quistes. Es el caso de los fluoroquinolonas como el *Ciprofloxacino*, por ejemplo. Estos antibióticos solo deben emplearse si son activos para los gérmenes identificados.

La punción-aspiración del quiste o quistes responsables es algo delicado. Tan solo está recomendado si los quistes son muy voluminosos (el objetivo es acelerar la esterilización) o en caso de resistencia a un tratamiento antibiótico bien llevado (el objetivo es conocer la sensibilidad del germen a los diferentes antibióticos). Con el fin de evitar la repetición de la infección (recidiva) es recomendable el tratamiento durante 3 o 6 semanas. Será más largo que el de una simple pielonefritis aguda.

¿CÓMO EVITAR LA INFECCIÓN RENAL?

Hay algunas precauciones que pueden ser útiles:

- Beber unos 2 litros de agua al día.
- Vaciar frecuentemente la vejiga (cada 3 o 4 horas) y sobre todo la mujer después de las relaciones sexuales.
- Tratar inmediatamente las cistitis para evitar la propagación a los riñones.
- Evitar en lo posible el sondado urinario. Si fuera indispensable, se ha de prevenir al médico de la PQRAD, a fin de que sea lo más breve posible y que se administre un tratamiento preventivo para la infección.

El cáncer renal

No es más frecuente entre los afectos a la PQRAD que entre la población general.

La hipertensión arterial

La información principal sobre la hipertensión arterial y la insuficiencia renal, se desarrolla en este capítulo. Pero su cuidado y tratamiento se detallarán posteriormente en el capítulo Cuidado y tratamiento.

La tensión (presión arterial en el lenguaje médico) de las personas con PQRAD debe ser controlada de forma regular. Es frecuente que haya una elevación moderada de la presión arterial a lo largo de la enfermedad.

Esta elevación puede ser precoz (desde la adolescencia) cuando aún la función renal es normal. Se sabe que la mitad de los pacientes afectados por la PQRAD, tienen una presión arterial superior a 140/90 milímetros de mercurio (mmHg) o de 14/9 centímetros (cmHg) entre los 20 y los 34 años.

¿POR QUÉ APARECE?

En la PQRAD el aumento de la presión arterial se atribuye en parte a una liberación excesiva de renina en los riñones y en todo el organismo. La activación progresiva del Sistema Renina-Angiotensina favorece la elevación de la presión arterial (ver *Anexos*. Pág. 127).

LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA HIPERTENSIÓN

La presión arterial es un índice de medida de la presión ejercida por la sangre contra la pared de las arterias. Su oscilación, causada por los latidos del corazón, permite distinguir un valor alto, correspondiente a la fase de contracción del corazón (sístole) para enviar sangre a las arterias, y un valor bajo, que corresponde a la fase de llenado del corazón (diástole).

La presión arterial, para los adultos en posición sentada o tumbada después de unos minutos de reposo, suele ser inferior o igual a 140/90 mmHg.

La presión arterial varía fisiológicamente a lo largo del día, disminuyendo por la noche y subiendo con la actividad diurna y con el estrés. Por ello, es importante realizar una medición en condiciones estándar, es decir, sentado y después de un período de reposo. Este es el valor importante.

La hipertensión arterial se define por una elevación anormal y permanente de la presión arterial tomada en reposo y confirmada por varias tomas a lo largo de un intervalo de varias semanas. En un adulto se define por una presión sistólica superior a 140 mmHg y/o una presión diastólica superior a 90 mmHg.

En los niños y adolescentes (menores de 18 años) estos valores varían en función de la edad y el sexo.

¿POR QUÉ SE HA DE CORREGIR INMEDIATAMENTE LA HIPERTENSIÓN A VALORES NORMALES?

La hipertensión no presenta síntomas habitualmente, más allá de algún dolor de cabeza.

Hay dos razones para tratarla en los pacientes con PQRAD:

1. Como en el caso de la hipertensión común, esta entraña un esfuerzo añadido del corazón y de los vasos sanguíneos y puede provocar a largo plazo complicaciones severas. Su tratamiento tiene por objetivo reducir el riesgo de desarrollar prematuramente una insuficiencia cardiaca o una hemorragia cerebral.
2. La elevación de la presión arterial acelera el progreso de la insuficiencia renal.

¿A QUÉ NIVEL SE HA DE MANTENER LA PRESIÓN ARTERIAL?

En la población general, el objetivo es mantener la presión arterial por debajo de 140/90 mmHg.

En pacientes con Enfermedad Renal Crónica, se ha demostrado que procurando un nivel más bajo (menos de 130/80 mmHg), la función renal se conserva mejor.

¿VALE LA PENA BAJAR AÚN MÁS LA TENSIÓN EN LA PQRAD?

Los resultados de un gran estudio (HALT-PKD)[3] en el que participaron más de 1.000 pacientes estadounidenses, acaban de responder a esta pregunta.

1. Confirman que los inhibidores del sistema renina-angiotensina son suficientes para controlar la hipertensión en la mayoría de los pacientes.
2. Muestran además que:

- El bloqueo doble, por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no es mejor que el bloqueo simple.
- Procurar una tensión igual o inferior a 110/75 mmHg:
  - no ralentiza la disminución de la función renal,
  - sin embargo, protege mejor el corazón de los pacientes jóvenes que tengan aún una función renal satisfactoria, pero a costa de que algunos sientan mareos.

Se recomienda mantener la presión arterial por debajo de 130-80 mmHg en todos los pacientes con PQRAD.

La insuficiencia renal

Es la complicación grave más frecuente en la PQRAD. Su desarrollo es gradual. En su estadio terminal se puede tratar mediante diálisis y/o el trasplante renal.

¿CÓMO EVOLUCIONA LA PQRAD?

La insuficiencia renal es la incapacidad progresiva del riñón para asumir su función principal de filtrado y eliminación de desechos del organismo.

En la PQRAD la filtración renal se conserva bien habitualmente hasta los 40 años. A partir del momento en que se inicia la insuficiencia renal, esta disminuye entre un 5 o un 6% anualmente, llegándose al estadio terminal en un periodo que oscila de los 10 a los 20 años.

Primera cuestión fundamental

No todos los pacientes de PQRAD evolucionan hacia la insuficiencia renal severa.

Segunda cuestión fundamental

La edad a partir de la cual es necesario el tratamiento de sustitución renal (diálisis o trasplante) varía según el paciente.

3 La encuesta (HALT-Polycystic Kidney Disease) iniciada en 2010 y completada en 2014 se realizó en 7 centros de los Estados Unidos.

En promedio, se sitúa en los 63 años en el hombre y a los 65 en la mujer. Como se ha dicho antes, difiere:

- Según la forma genética[4]: 58 años en la forma *PKD1* y 80 años en la forma *PKD2*.
- Y en la forma *PKD1*, según la forma de mutación: 55 años para las mutaciones severas «truncantes», es decir recortando el tamaño de la poliquistina y de 67 años para las mutaciones menos graves, caracterizadas por ejemplo por la sustitución de unos aminoácidos por otros sin reducción del tamaño de la poliquistina.

Se considera excepcional su aparición previa a los 30 años o posterior a los 80.

Tercera cuestión fundamental

Con frecuencia se constatan diferencias en la velocidad de progresión de la insuficiencia renal entre miembros de una misma familia.

Por lo que no se puede deducir cual será la evolución de un paciente solo en base a la pauta de progresión que se haya observado en sus familiares.

4 Los datos en la forma ligada al gen ***GANAB*** son aún escasos. Pero la enfermedad renal parece menos severa que la forma ***PKD2***.

¿Cómo se evalúa la función renal?

LA CREATININA EN SANGRE Y LA FUNCIÓN RENAL.

La existencia e intensidad de una insuficiencia renal se aprecia en la práctica por la concentración de la creatinina en la sangre.

La creatinina es una substancia producida por los músculos. La cantidad de creatinina en la sangre depende tanto de su producción (en función de la masa muscular) como de su eliminación (realizada por los riñones). Este valor aumenta progresivamente desde el nacimiento hasta la adolescencia gracias al desarrollo muscular. Este valor se ha de interpretar en función del género (hombre/mujer) y de la edad. Los valores normales de creatinina se sitúan en el caso de la mujer entre 50 y 75 micromoles por litro (µmol/l) o de 6 a 8 miligramos por litro (mg/l) y en el caso del hombre entre 70 y 100 µmol/l (de 8 a 11 mg/l).

Para estimar de forma precisa la capacidad de los riñones para eliminar la creatinina (lo que habitualmente se reconoce como «la función renal» o en el lenguaje médico «la tasa de filtración glomerular») se emplean fórmulas matemáticas que tienen en cuenta la cantidad de creatinina en la sangre. Se expresa en milímetros por minuto por 1,73 m2 de superficie corporal.

Actualmente se emplean dos fórmulas[5]: La del estudio norteamericano llamado MDRD simplificada (que tiene en cuenta la edad y el sexo) y una fórmula más reciente llamada CDK-EPI. Esta última fórmula se considera actualmente como la más precisa para los diferentes estadios de la función renal. Estas fórmulas solo se aplican al afectado adulto.

Función renal y grado de insuficiencia renal

EL DIAGNÓSTICO DE PQRAD ES		
Tasa de filtración glomerular (ml/mn/1,73m2)	**Filtración glomerular**	**Estadio**
Superior a 90	Normal	1
60-89	Insuficiencia renal ligera	2
30-59	Insuficiencia renal moderada	3
15-29	Insuficiencia renal severa	4
Inferior a 15	Insuficiencia renal terminal	5

5 La fórmula de ***Cockcroft***, otra fórmula que estima la función renal, ya no se usa por su falta de precisión.

¿CUÁLES SON LOS FACTORES QUE INCIDEN EN LA PROGRESIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL?

Pueden clasificarse en factores modificables (la intervención tiene un impacto) y factores no modificables.

Factores modificables

- La hipertensión arterial.
- La alimentación. Como en todas las enfermedades que afectan a la función renal, un aporte excesivo de proteínas de origen animal (particularmente las carnes rojas) favorecen el agotamiento de las nefronas. También la obesidad tiene un efecto análogo.
- La bebida. Una aportación generosa de agua (de 2 a 3 litros diarios) puede ralentizar ligeramente el crecimiento de los quistes.

Factores no modificables

- El sexo. Recuérdese que la evolución hacia la insuficiencia renal es algo más rápida en el caso de los hombres.
- Los factores genéticos.
  - El gen mutado es el factor más importante. La progresión es más lenta en las familias con el gen afectado *PKD2*. En las familias *PKD1*, el tipo de la mutación, «truncante» o «no truncante», tiene igualmente un efecto sobre la rapidez de la progresión de la enfermedad.
  - Hay otros factores genéticos implicados. ¿Cómo explicar, por ejemplo, la diferencia, a veces muy notable, en la progresión de la afectación entre dos miembros de la misma familia en la que todos sus miembros tienen la misma mutación, ya sea *PKD1* o *PKD2*? Probablemente por la acción de otros genes denominados «modificadores» que pueden modular la acción del *PKD1* o del *PKD2*. Genes que no comparten necesariamente los otros miembros afectados de la familia. Estos genes modificadores son en la actualidad objeto de una intensa investigación.

¿SE PUEDE PREDECIR LA EDAD DE LLEGADA A LA ENFERMEDAD RENAL TERMINAL EN UN PACIENTE?

Existen dos métodos de predicción, pero su precisión no es perfecta. Quizás sea útil combinarlos en el futuro.

1. Como se ha dicho en el párrafo sobre la volumetría si conocemos el volumen sumado de ambos riñones (preferiblemente medido por resonancia magnética), la edad y la altura del sujeto, es posible, utilizando una fórmula propuesta por la Clínica Mayo, predecir la edad de llegada a la Insuficiencia Renal Terminal.
2. Otro algoritmo propuesto por el equipo de Brest tiene en cuenta:

- el gen involucrado y el tipo de mutación: mutación *PKD1* truncante, mutación *PKD1* no truncante, mutación *PKD2*;
- así como 3 características clínicas: el sexo, la existencia o no de hipertensión arterial antes de los 35 años, la existencia o no de una complicación renal antes de los 35 años.

Una puntuación obtenida a partir de estos cuatro parámetros permite clasificar a los sujetos en tres categorías de riesgo de progresión hacia Insuficiencia Renal Terminal.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA?

La insuficiencia renal provoca diferentes desórdenes:

- Una anemia por falta de eritropoyetina. Aunque suele ser menos acusada en los pacientes de PQRAD que en otro tipo de pacientes con insuficiencia renal.
- El riesgo de padecer gota por el aumento de ácido úrico en la sangre.
- Anomalías óseas (osteodistrofia) debidas a la perturbación de los niveles de calcio, fósforo, bicarbonato y de la hormona paratiroidea (o parathormona).
- Una disminución de los mecanismos de defensa contra ciertas infecciones. En este estado es más difícil deshacerse de determinados virus, con el consiguiente riesgo de que una hepatitis viral de tipo B o C se haga crónica. Por ello se recomienda la vacunación contra la hepatitis B.

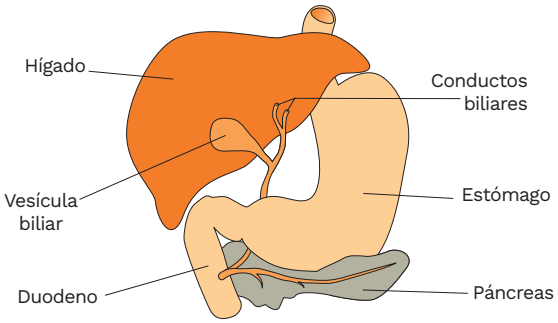
¿SE PUEDEN PREVENIR ESTAS COMPLICACIONES?

Sí.

La mayor parte se pueden prevenir siempre que haya un control atento y algunas precauciones (ver capítulo *Valoración inicial, seguimiento, tratamiento y hábitos de vida*. Pág. 69).

LA AFECTACIÓN DE OTROS ÓRGANOS A PARTE DE LOS RIÑONES.
IDENTIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

Afectación hepática



El hígado es un órgano voluminoso (el más voluminoso del organismo). Está encargado de varias funciones, particularmente de la secreción de la bilis. La bilis circula por una red formada por pequeños conductos dentro del hígado. Estos conductos confluyen finalmente en un canal, exterior al hígado, que desemboca en el duodeno (el tramo inicial del intestino delgado que sigue al estómago).

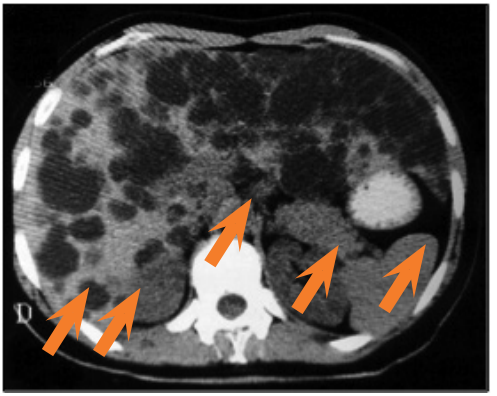
LOS QUISTES EN EL HÍGADO

Los pacientes afectados de PQRAD con la enfermedad ligada al gen *PKD1*, al gen *PKD2* o al gen *GANAB*, tienen habitualmente quistes en el hígado. Estos quistes se desarrollan a expensas de los conductos biliares.

El tamaño de estos quistes puede variar desde algunos milímetros hasta diez centímetros de diámetro. Se sitúan fácilmente en las partes periféricas del hígado. Generalmente, estos quistes pierden su conexión con las vías biliares.

El diagnóstico se efectúa mediante ecografía, o mejor con un escáner (TAC), donde se apreciarán unas formas redondeadas llenas de líquido.

Escáner (TAC) del abdomen de una mujer de 72 años. Se advierte un pequeño número de quistes en el hígado (uno de ellos se indica con una flecha. Se trata de una familia en la que está implicado el gen *PKD2*).



Escáner (TAC) del abdomen de una mujer de 35 años, hija de la anterior. El hígado ha aumentado su tamaño deformado por una multitud de quistes de diferentes tamaños (se señalan cinco de ellos. También se observan algunos quistes en el riñón derecho).

El número y el volumen de los quistes del hígado aumentan con la edad. Se ha observado su presencia en el 90% de los pacientes de 60 años. En un estudio del hígado con resonancia magnética, se ha detectado su presencia en el 58% de los pacientes con edad entre los 15 y los 24 años, de un 85% entre los 25 y los 34 años y de un 94% entre los 35 y 46 años.

¿CUÁNDO SE DETECTAN ESTOS QUISTES?

Habitualmente se detectan más tarde que los quistes renales.

Se desarrollan antes en las mujeres que en los hombres. En la mujer son más numerosos y más voluminosos. Y también son más frecuentes en las mujeres que han tenido embarazos, proporcionalmente a su número.

¿PUEDEN CAUSAR UNA INSUFICIENCIA HEPÁTICA?

No.

Al contrario que los quistes renales, que sí que pueden generar una insuficiencia renal, los quistes hepáticos no interfieren en la función del hígado ya que este tiene capacidad de autoregenerarse.

Sin embargo, algunas pruebas de la función hepática, tales como la gamma GT y la fosfatasa alcalina se pueden ver alteradas moderadamente en proporción a la extensión de los quistes.

¿CÓMO SE MANIFIESTAN?

En la mayor parte de los afectados no dan ningún tipo de problema a lo largo de su vida. Tan solo se detectan en alguna ecografía y por tanto no requieren ningún tratamiento.

En el caso de que se manifiesten, los síntomas aparecen ligados a:

- O bien a complicaciones agudas, como una infección, que se hará más habitual a partir de la insuficiencia renal.
- O bien a su volumen.

LA INFECCIÓN DE UN QUISTE Y SU TRATAMIENTO

La infección se manifiesta por un dolor localizado en la parte derecha del abdomen y por fiebre. Es difícil diferenciar la infección de un quiste hepático de la de un quiste del riñón derecho. Las imágenes de los riñones y del hígado (ecografía o escáner (TAC)) será útil para localizar el quiste infectado.

Como para el riñón (ver *La infección urinaria* en el capítulo *La afectación renal*. Pág. 50), el escáner PET es el tipo de examen más preciso.

La infección de un quiste hepático debe tratarse con antibióticos, seleccionados para que puedan penetrar en el quiste, durante varias semanas. Este tratamiento médico va asociado habitualmente a un drenaje externo que permita evacuar el líquido del quiste, proceso que efectúa habitualmente un radiólogo.

La infección de un quiste hepático tiene tendencia a recurrir. En caso de que esto sea frecuente, el equipo médico puede llegar a proponer en ocasiones una hepatectomía parcial o un trasplante hepático.

EL HÍGADO POLIQUÍSTICO AUMENTADO[1]

Este caso es propio de un reducido grupo de mujeres afectadas por la forma *PKD1*. Recientemente se ha relacionado con algunos pacientes con el gen *GANAB* implicado.

El aumento progresivo del tamaño del hígado puede estar relacionado con la aparición de un número considerable de pequeños quistes dispersos en el conjunto del hígado, o con algunos quistes poco numerosos pero muy grandes.

Este aumento de tamaño del hígado, que ocasiona una protuberancia en el abdomen, es mal tolerado habitualmente por el paciente.

Los síntomas relacionados con el aumento del hígado son los siguientes:

- Dolor crónico ligado a la distensión de la pared abdominal.
- Una pesadez que le obliga a modificar su posición de descanso y le limita la movilidad (imposibilidad de inclinarse hacia adelante).
- Dolores de espalda.
- Problemas respiratorios debidos a la compresión del diafragma.
- Reflujo gastroesofágico.
- Sensación rápida de saciedad (por compresión del estómago) que puede conducir a una desnutrición al restringir la alimentación.

¿Cómo atenderlo y tratarlo?

1. Si los quistes hepáticos son voluminosos u ocasionan molestias considerables, se pueden realizar intervenciones para reducir su volumen. Estas intervenciones las debe decidir un cirujano especializado en función del tamaño, la localización y del número de quistes.

2. Si los quistes son poco numerosos, grandes o superficiales, se puede considerar la punción y esclerosis de uno o dos quistes. La esclerosis consiste en la aspiración del líquido interior seguida por la inyección inmediata de un agente esclerosante bajo estricto control radiológico. Este agente esclerosante debe estar en contacto con toda la superficie interior del quiste, para lo cual el paciente tendrá que ir cambiando de posición para facilitar el contacto. Esta técnica de reducción de los quistes puede repetirse varias veces.

3. Si hay quistes superficiales y anteriores, se puede realizar una «fenestración» laparoscópica: el cirujano abre la pared de los quistes para permitir el vertido del líquido quístico en el abdomen.

---

1 La poliquistosis hepática aislada, una enfermedad genéticamente diferente de la PQRAD, se trasmite según el modo autosómico dominante. Los quistes renales no aparecen o son muy raros. Tres genes (*PRKCSH, SCE36, LRP5*) han sido identificados como responsables. Quedan más genes relacionados que descubrir. Las relaciones entre el gen *GANAB*, recientemente implicado en la PQRAD, y estos tres genes está en estudio. Los mecanismos de desarrollo de los quistes hepáticos están relacionados con los de la PQRAD, ya que se ha podido establecer que las proteínas codificadas por los genes de la poliquistosis hepática aislada interactúan con la poliquistina. Se ha visto que los medicamentos que frenan el crecimiento de los quistes hepáticos y renales en la PQRAD también actúan sobre los de la poliquistosis hepática sola.

4. Si los quistes son numerosos, predominantemente en solo uno de los lóbulos, estando el otro sin afectación, se puede suprimir el lóbulo afectado (se trata de una hepatectomía parcial). Es una cirugía delicada, no exenta de riesgos. Se debe realizar en centros especializados en cirugía hepática.

5. Si los quistes invaden todo el hígado, el gran tamaño del hígado o la aparición de una ascitis (líquido en la cavidad abdominal) tiene repercusión en el estado general del organismo y dificulta todas las actividades cotidianas. En este caso se puede plantear la ablación del hígado (hepatectomía) seguida de un trasplante. Este recurso debe valorarse detenidamente valorando, por un lado, el grado de alteración de la calidad de vida y, por el otro, los riesgos propios de la intervención y de los tratamientos inmunosupresores obligatorios tras todo trasplante.

6. Si la función renal también está severamente alterada, en este caso se puede combinar el trasplante hepático con el renal.

Aparición de un tratamiento médico

Los análogos de la somatostatina, lanreotide u octeotride (ver capítulo *Investigación clínica y experimental*. Pág. 107) permiten detener la progresión de la enfermedad, o incluso reducir en un 5 a 10% el volumen del hígado, en pacientes con un hígado poliquístico grande.

Sin embargo, es preciso saber que este tratamiento:

- tiene una efectividad muy variable de un individuo a otro;
- se realiza mediante una inyección intramuscular mensual, que a veces es bastante dolorosa;
- a menudo provoca trastornos digestivos después de las primeras dos o tres inyecciones (calambres abdominales, diarrea);
- aumenta el riesgo de formación de cálculos en la vesícula biliar, y en algunos pacientes, la aparición de trastornos en el metabolismo del azúcar (hipoglucemia inicial, hiperglucemia después).

Está reservado a los Centros con experiencia en maniobras de reducción de volumen (es decir, una aspiración-esclerosis o una hepatectomía parcial) y trasplante de hígado.

¿Qué se puede decir del efecto de las hormonas femeninas?

Es indiscutible que las hormonas femeninas actúan causando el crecimiento de los quistes hepáticos.

Pero, ¿se ha de prohibir la prescripción de los anticonceptivos orales o la terapia de reemplazo hormonal en una mujer afectada por la PQRAD? Faltan suficientes estudios epidemiológicos para poder responder. Cuando menos parece prudente desalentar estos tratamientos para pacientes con un hígado quístico grande.

OTRAS COMPLICACIONES HEPÁTICAS RARAS

Excepcionalmente, la PQRAD se asocia a anomalías hepáticas que pueden complicar la enfermedad renal poliquística autosómica recesiva, es decir, la fibrosis hepática y/o la dilatación de los conductos biliares.

La fibrosis hepática puede causar inflamación del bazo (esplenomegalia) o la aparición de venas varicosas en el esófago.

La dilatación de los conductos biliares puede complicarse con una infección (llamada colangitis), que se manifiesta con mayor frecuencia con aumentos de fiebre, a menudo recurrentes. Debe considerarse la posibilidad de sepsis una vez se hayan excluido las causas más frecuentes de infección bacteriana.

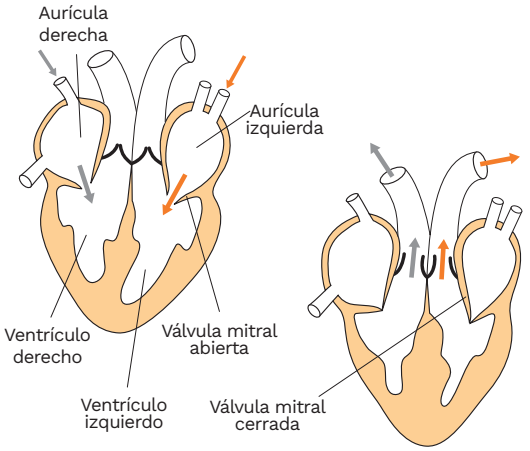
Afectación cardiaca

La PQRAD no altera por si misma el funcionamiento del corazón.

Aun así, es frecuente el detectar un aumento moderado del espesor de las paredes cardiacas entre las personas afectadas. Particularmente entre los afectados por una hipertensión no tratada. Es raro que esta hipertrofia pueda conducir a una insuficiencia cardiaca.

También se ha observado que los pacientes en hemodiálisis afectados por PQRAD son menos proclives a la enfermedad cardiaca que el resto de pacientes en diálisis.

Sin embargo, las personas afectadas por la PQRAD tienen un riesgo algo mayor que la población común de tener alguna discreta anomalía en las válvulas cardiacas.



El corazón es un músculo hueco formado por cavidades derechas e izquierdas. El flujo sanguíneo accede por las aurículas y sale desde los ventrículos. Las aurículas se comunican con los ventrículos a través de orificios controlados por las válvulas. La sangre se reparte del ventrículo izquierdo a la arteria aorta y del ventrículo derecho a la arteria pulmonar.

La válvula mitral separa la aurícula izquierda del ventrículo izquierdo. La sangre fluye de la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo. El cierre de la válvula mitral impide que la sangre pueda volver a la aurícula.

LA ANOMALÍA DE LA VÁLVULA MITRAL

La anomalía más frecuente (un 25% de los afectados por PQRAD) es el mal funcionamiento (o prolapso) de la válvula mitral que se detecta mediante ecografía del corazón o ecocardiografía.

El prolapso puede ir acompañado de una insuficiencia mitral, un cierre imperfecto del orificio situado entre la aurícula y el ventrículo izquierdos, provocando la regurgitación de la sangre del ventrículo a la aurícula cuando este se contrae.

El paciente no suele presentar síntomas. La auscultación del corazón rebela un soplo cardiaco. La ecocardiografía asociada al *Doppler* muestra el prolapso de la válvula y aprecia el carácter del reflujo en la aurícula y la resonancia sobre las cavidades cardiacas.

¿Cuál es el peligro?

- El prolapso de la válvula mitral no es peligroso.
- Pero al haber una insuficiencia mitral asociada hay un riesgo de infección de la válvula mitral si las bacterias alcanzan el flujo sanguíneo (lo que llamamos septicemia).

  En la práctica:
  - En caso de infección bacteriana se ha de suministrar un rápido tratamiento antibiótico.
  - Se ha de prevenir con antibióticos toda acción que pueda suponer un riesgo de infección, como, por ejemplo, ante cualquier intervención quirúrgica. Este es el caso de la cura de un diente infectado. En esta situación, se recomienda tomar un antibiótico antes de la cura dental y durante los dos días siguientes. Es preciso informar al dentista de esta insuficiencia mitral, en caso de conocerla.

Afectación torácica

EL DERRAME PERICÁRDICO

La realización de una ecografía cardiaca puede constatar la existencia de un poco de líquido alrededor del corazón, entre el músculo y la membrana que lo envuelve, el pericardio. Este derrame carece de consecuencias clínicas.

BRONQUIECTASIAS

De forma parecida a como pasa a veces en los intestinos, de forma muy infrecuente, se pueden formar pequeñas bolsas en las paredes de los bronquios, lo que explica la recurrencia de las bronquitis en algunos pacientes de PQRAD.

Su existencia se puede detectar con un escáner (TAC) y con un tratamiento de kinesioterapia adecuado, que permita el drenado de estas bronquiectasias, se pueden evitar la infección en los bronquios.

Aneurismas de las arterias del cerebro (o aneurismas cerebrales)

Un aneurisma es una dilatación localizada de una arteria, con el aspecto de una pequeña bolsa, que se conecta con la arteria a través de un estrechamiento llamado cuello.

Las arterias más afectadas por la PQRAD son las del cerebro (ya que son las de pared más delgada).

¿ES FRECUENTE EL ANEURISMA CEREBRAL ENTRE LOS AFECTADOS DE PQRAD?

Gracias al uso de técnicas de imagen que permiten la exploración sin riesgo de las arterias cerebrales (angioresonancia magnética), se sabe que alrededor de un 8% de los afectos de PQRAD tienen un aneurisma. La frecuencia es cinco veces mayor que entre la población general[2].

Esta frecuencia es mayor en:

- Las familias con PQRAD donde haya habido casos de aneurismas. Se denominan familias de riesgo.
- Entre los pacientes que presentan una poliquistosis hepática mayor.

Se ha de saber que la hipertensión favorece el desarrollo de los aneurismas. Es una muy buena razón para mantener controlada la presión arterial.

¿QUÉ RIESGO HAY?

Una posible ruptura repentina del aneurisma y, en consecuencia, una hemorragia. Esta hemorragia se produce entre las capas (meninges) que envuelven el cerebro. Es la llamada hemorragia subaracnoidea.

Estas hemorragias pueden ser mortales o entrañar secuelas neurológicas duraderas y graves.

La ruptura de un aneurisma puede estar favorecida por la hipertensión arterial y por el consumo de tabaco.

CÓMO DETECTAR LA RUPTURA Y SU TRATAMIENTO

La ruptura puede producirse en diferentes situaciones clínicas.

La ruptura de un aneurisma provoca un dolor de cabeza súbito e intenso

Este dolor puede ir seguido de vómitos y de la pérdida de conocimiento.

---

2 Se estima que la afectación de los aneurismas entre la población general es de un 1 o 2%.

Es necesaria una hospitalización de urgencia para una neurocirugía. Los exámenes radiológicos de urgencia permitirán diagnosticar la ruptura.
El tratamiento del aneurisma ha de ser inmediato. Hay dos tratamientos:

- Quirúrgico: se ha de pinzar el cuello del aneurisma para desconectarlo del flujo sanguíneo.
- Por vía radiológica endovascular: la oclusión del aneurisma por la disposición de espiras en su interior.

En casi la mitad de los afectados la ruptura, no obstante, no es tan violenta

En este caso, la ruptura viene precedida de dolores de cabeza no habituales, que se corresponde con la fisura de la pared arterial. No se trata de dramatizar un dolor de cabeza banal, pero alguna circunstancia poco habitual, en el tipo o la duración, debería llamar la atención para que se realice un escáner (TAC) cerebral y se localice el aneurisma antes de su ruptura completa, permitiendo el tratamiento adecuado.

¿CÓMO PLANTEARSE LOS ANEURISMAS?

Afortunadamente sabemos que, tanto en la población general como en los afectados de PQRAD, muchos aneurismas de las arterias cerebrales tienen una evolución muy lenta y no se llegan a romper.

A pesar de los avances, la intervención en un aneurisma cerebral no está exenta de riesgo, particularmente por encima de los 65 años.

¿LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA ES NECESARIA?

Descubrir un aneurisma no implica necesariamente la intervención.

La decisión final de intervenir dependerá de los síntomas que presente el paciente, del tamaño del aneurisma y de su localización en según qué arteria, de su evolución a lo largo del tiempo, de la edad del paciente, de sus antecedentes, así como de su elección personal una vez que haya sido informado de los riesgos de la intervención o de su no realización.

¿Se tienen que realizar pruebas de detección si no hay síntomas?

Se trata de un tema complejo y debatido, ya que la evolución de un aneurisma es incierta, su ruptura es rara y la intervención, ya sea quirúrgica o radiológica, supone un riesgo. Se ha de tener todo esto presente antes de tomar una determinación.
El consenso médico hoy en día es recomendar la detección a los pacientes:

- De una edad entre 18 y 60 años.
- Pertenecientes a una familia con antecedentes de primer grado en la que haya

habido ruptura de aneurismas cerebrales. En estos casos, el riesgo asociado a la ruptura parece ser mayor que el del tratamiento preventivo quirúrgico del aneurisma. Sin embargo, la percepción individual de los riesgos, tanto de la ruptura como de la cirugía, pueden afectar a la decisión.
- Que estando debidamente informados deseen realizar esta detección.

¿Cuáles son las pruebas de detección?

La detección puede realizarse a través de una angioresonancia magnética del cerebro, en la cual el nefrólogo que haya prescrito la prueba debe estar en contacto directo con el radiólogo en la búsqueda específica del aneurisma cerebral.

La inyección de productos de contraste para la Resonancia Magnética no es necesaria.

Información previa

El paciente debe estar informado de las posibilidades, que en general son:
- Una abstención terapéutica, pero con seguimiento radiológico si el aneurisma es pequeño (inferior a 5 mm).
- La discusión del tratamiento con un equipo multidisciplinar que reúna a neurocirujanos y radiólogos de intervención si el aneurisma es grande.
- En ausencia de detección de un aneurisma y en función de la edad y del estado general: o bien dar por bueno el resultado, o si no repetir el examen cada 5 a 10 años (en función de los datos de que se vaya disponiendo).

Otras afectaciones

Se trata de anomalías raras o excepcionales.

DIVERTÍCULOS EN EL COLON

Son pequeñas bolsas que se desarrollan en la pared del colon (o intestino grueso).

Cuando se alcanza la insuficiencia renal terminal con PQRAD, hay una propensión al desarrollo de estos divertículos.

En la mayor parte de los casos no tienen consecuencias.

En otros casos son múltiples y se denomina diverticulosis.

A veces se infectan generando una diverticulitis, que se manifiesta con dolores en el bajo vientre, fiebre y diarrea. Se trata con antibióticos para evitar una peritonitis. En una fase aguda, un escáner (TAC) del abdomen puede ser útil para establecer el diagnóstico. Con posterioridad puede realizarse una colonoscopia. La reaparición de los episodios de diverticulitis puede requerir en ocasiones una intervención quirúrgica para suprimir la región del colon donde se encuentran los divertículos infectados.

HERNIAS INGUINALES Y UMBILICALES

La PQRAD predispone a este tipo de hernias. A veces estas anomalías son precoces y operables en la infancia. En otras ocasiones son más tardías y su desarrollo coincide con la existencia de los riñones o del hígado aumentados de tamaño. Estas hernias deben operarse si son dolorosas.

QUISTES DE PÁNCREAS

En ocasiones se pueden detectar en exámenes radiológicos, y por azar, quistes en el páncreas. Generalmente no producen síntomas. Los episodios de pancreatitis (dolores abdominales intensos) son excepcionales. Son tratados por servicios especializados.

QUISTES EN EL APARATO GENITAL

En las mujeres, la frecuencia de los quistes en los ovarios no es mayor que en la población general.

Entre los hombres es diferente. La frecuencia de quistes en las vesículas seminales o en el epidídimo es alta (en un estudio reciente se ha indicado un 40%). Estos quistes habitualmente no tienen consecuencias clínicas.

ANOMALÍAS EN LA MOVILIDAD DEL ESPERMA

Los pacientes afectados por la PQRAD tienen una fertilidad normal, pudiendo formar familias numerosas.

Sin embargo, se ha identificado un problema de fertilidad en algunos hombres afectados por la PQRAD. Se trata de un problema de movilidad de los espermatozoides. Esto se ha constatado con los espermogramas realizados en la investigación sobre esterilidad.

En caso de consultar con un centro de reproducción asistida, sería adecuado informar al médico especialista de la existencia de PQRAD en la familia.

OTRAS ANOMALÍAS VASCULARES

A parte de los aneurismas de las arterias cerebrales, también se pueden dar otras anomalías arteriales (muy raras) causantes de síntomas agudos.

Podría tratarse de la disección de una arteria del cuello o de la aorta, o de un aneurisma en las arterias del corazón (arterias coronarias).

Estos episodios agudos implican una hospitalización de urgencia en servicios especializados donde se tratan de igual manera que los de la población general.

QUISTE EN LA ARACNOIDE

La aracnoide es una de las membranas que protegen el cerebro.

Este tipo de quistes generalmente no producen síntomas y no requieren tratamiento. Excepcionalmente podría ser necesaria una intervención de neurocirugía.

VALORACIÓN INICIAL, SEGUIMIENTO, TRATAMIENTO Y HÁBITOS DE VIDA

El manejo de la PQRAD y sus tratamientos dependen del estadio de la enfermedad renal y de sus posibles complicaciones. Así pues, es posible que las propuestas de su médico puedan diferir de las que aquí se describen.

VIVIR CON LA PQRAD

En ausencia de complicaciones agudas (dolor o infección del riñón), la frecuencia del control médico ha de adaptarse al estado de la función renal.

Si esta es moderada, un control anual puede ser adecuado. A partir del momento en que la insuficiencia renal progrese, los controles médicos deberán ser más a menudo.

Algunas indicaciones respecto a la dieta y algunos medicamentos pueden contribuir a la

prevención de las complicaciones agudas (cálculos, infecciones) e incluso pueden ralentizar la progresión de la insuficiencia renal.

¿Qué ha de saber y hacer en una complicación aguda?

TENGO UN FUERTE DOLOR ABDOMINAL ¿QUÉ HAGO?

Lo más frecuente es que se trate de una hemorragia en un quiste renal.

Ahora bien, si el dolor es en el costado derecho, a veces acompañado de fiebre, puede tratarse de un quiste hepático que se ha complicado o de divertículos en el colon.

Puede haber causas que no tengan relación con la PQRAD.

Si el dolor es intenso y duradero, consulte a su médico.

TENGO FIEBRE ¿QUÉ HAGO?

Consulte a su médico.

Los síntomas asociados suelen orientar sobre la causa de la fiebre. La causa puede ser banal y sin relación con la PQRAD.

Cuando no hay una explicación evidente, la aparición de fiebre en un afectado por la PQRAD debe hacer contemplar la posibilidad de una infección relacionada con los quistes renales o hepáticos. Para detectar la infección en un riñón o en un quiste, que no siempre va acompañado de dolor, es necesario un análisis de orina. Igualmente, es difícil detectar la infección de un quiste hepático en ausencia de dolor.

En raras ocasiones, una angiocolitis puede ser la causa (ver capítulo *La afectación de otros órganos.* Pág. 58).

¿Es necesario hospitalizar?

La hospitalización puede ser necesaria para un diagnóstico preciso con la ayuda de un análisis de sangre y de pruebas radiológicas (ecografía, escáner TAC, resonancia magnética y PET). La elección del tipo de examen depende del cuadro clínico y de la función renal.

Hasta que la causa de la infección no sea identificada, es preferible evitar el uso de antibióticos que la puedan enmascarar. A pesar de ello, se pueden emplear medicamentos que reduzcan la fiebre (antipiréticos como el paracetamol). Se ha de evitar el uso de la Aspirina o antiinflamatorios.

Tengo quistes y mi tensión arterial y función renal son normales

El control médico ha de ser cada uno o dos años.

Como ya se ha explicado la hipertensión arterial es una de las manifestaciones más precoces y frecuentes de la PQRAD. Es importante detectarla pronto para disminuir sus riesgos. Su médico le recomendará que adquiera un aparato para el autocontrol de la tensión arterial[1], con el fin de disponer de un seguimiento de la misma fuera de su consulta y sin la alteración que ello supone.

En esta fase, el control se resume a un examen clínico y a una medición de la creatinina, no siendo útil la repetición anual y sistemática de la ecografía.

Es adecuado alternar las visitas al nefrólogo con las del médico de familia[2].

1 Es adecuado consultar al médico sobre la marca del aparato.

2 En España, la sanidad pública proporciona un médico de cabecera.

BEBER ADECUADAMENTE

Es adecuado beber de forma abundante cuando se está afectado por la PQRAD, ya que puede prevenir la formación de cálculos renales:

- Se han de beber unos 2 litros de agua repartidos a lo largo del día.
- Se ha de aumentar esta cantidad en caso de actividad física intensa, o cuando hace calor, con el fin de mantener la cantidad de orina.

La hidratación ayuda también a prevenir la infección del tracto urinario.

Una tercera razón para beber estos 2 litros diarios es que se ha demostrado, en pruebas con animales, que se produce una ralentización del crecimiento de los quistes.

Aunque no está probado, se cree que se debe recomendar una ingesta hídrica de al menos 2-3 litros en humanos.

¿Qué beber?

El agua de grifo no plantea ningún problema. También pueden servir aguas de fuentes de baja mineralización. En el caso de un cálculo de ácido úrico, el médico puede recomendar el consumo de un agua alcalina[3].

¿Y la cafeína?

En la investigación con animales[4] afectados por poliquistosis renal, se ha visto que la cafeína estimula el crecimiento de los quistes. De hecho, la cafeína aumenta los niveles de AMP cíclico (ver capítulo *Investigación experimental y clínica.* Pag. 107) y estimula la proliferación de las células que forman las paredes del quiste, particularmente en caso de deshidratación.

Parece razonable, aun cuando no haya una prueba formal, limitar el consumo de café a dos tazas diarias, así como la reducción del consumo de bebidas que contengan cafeína, como el té, algunas bebidas carbónicas (las colas) y las bebidas energizantes.

Cuando hay hipertensión y la función renal es normal

¿CUÁNDO SE PUEDE HABLAR DE HIPERTENSIÓN EN LA PQRAD?

Como ya se ha explicado antes, se define la hipertensión arterial en la población general como la elevación permanente de la presión arterial por encima de 140/90 mmHg.

---

3 Agua de Vichy.

4 En este caso probablemente el bloqueo de la secreción de la vasopresina, una hormona que favorece la retención de agua, produce efectos favorables en la poliquistosis animal.

En la PQRAD se produce una elevación precoz de la tensión arterial a menudo desde la adolescencia, acentuándose lentamente.

La elevación de la tensión arterial, incluso cuando es moderada, acelera la progresión de todas las enfermedades renales. Esto es válido también para la PQRAD. Con tal de proteger el riñón de las consecuencias nefastas de esta progresión, el criterio actual es de actuar cuando esta sobrepasa los 130/80, recomendando algunos cambios en los hábitos diarios.

Si existe duda sobre la existencia de hipertensión (por ejemplo, cuando solo se da en la consulta médica, la denominada «hipertensión de bata blanca»[5]), la automedición de la tensión o la medición ambulatoria de la presión arterial[6] (MAPA) durante 24 horas pueden ser útiles para determinarla.

La hipertensión arterial debe detectarse lo más pronto posible y debe tratarse lo antes posible.

¿QUÉ PRECAUCIONES SON ÚTILES PARA BAJAR LA TENSIÓN?

Inicialmente, tres sencillas medidas pueden ser suficientes:

- Mantener una actividad física regular (por ejemplo, caminar a buen paso unos 30 minutos diarios, 5 veces por semana).
- Perder peso, en caso de sobrepeso.
- Adoptar un régimen limitado en sal[7]. El exceso de sal favorece la elevación de la tensión y disminuye la eficacia de los tratamientos.

Una dieta con restricciones de sal supone una aportación mínima diaria de 6 gramos. No se trata de la supresión absoluta de la sal. Los consejos médicos se pueden completar con las recomendaciones de algún dietista.

¿Cómo disminuir el consumo de sal?

La alimentación «occidental» suele ser muy rica en sal. El consumo diario oscila de 10 a 12 gramos de media. Conviene saber que un 80% de la sal que consumimos proviene de los alimentos que ingerimos. La sal se emplea en los alimentos manufacturados por sus propiedades como conservante. La sal de co-

5 Se trata de un fenómeno frecuente de estrés provocado por la visita del médico.

6 Medida Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA). Se trata de la medición de la tensión a intervalos regulares durante 24 horas (durante todo el día y la noche) con la ayuda de un aparato portátil formado por un brazalete y un pequeño aparato de registro.

7 Los químicos denominan cloruro sódico a la sal alimentaria, abreviadamente NaCl.

cina y la sal de mesa aportan una cantidad muy variable, según los hábitos de cada persona, del orden de 2 a 6 gramos diarios.

Para ingerir menos sal se ha de disminuir la sal de cocina y suprimir el salero en la mesa y los alimentos muy salados.

Las legumbres frescas o conservadas en frío (congeladas o ultracongeladas) son siempre mejores que las de conservas (ver cuadro de la página ...).

El consumo de pan, muy rico en sal, se ha de moderar. También hay que saber que los comprimidos efervescentes contienen sal y que los alimentos «bajos en sodio» o «muy bajos en sodio» contienen cantidades notables de sal.

Tampoco es deseable una restricción muy severa.

¡ATENCIÓN A LOS ALIMENTOS MUY RICOS EN SAL!

- Todas las conservas (incluso las dulces).
- Platos precocinados, congelados y preparados en charcuterías.
- Sopas y caldos deshidratados en cubitos o tetrabriks. Salsas comerciales, mostaza, levadura química, kétchup.
- Mantequilla salada o semisalada, leche en polvo descremada, quesos.
- Tocino salado o ahumado, chucrut, olivas en salmuera, pepinillos, pescado ahumado, carnes ahumadas o en salazón, charcutería, jamón, menudillos, patés.
- Crustáceos y marisco.
- Galletitas saladas, patatas chips, cereales de desayuno.
- Zumos de legumbres, particularmente de tomate, bebidas carbónicas, algunas aguas minerales gasificadas.
- La cocina china y oriental.

¿Y la sal de régimen?

Hay mucha variedad y suelen contener potasio. No deben utilizarse sin consultarlo. Su uso es posible siempre que la función renal sea normal. Aun con todo es preferible no recurrir a ella y optar por los condimentos naturales (pimienta, especias...).

¿CUÁNDO ES NECESARIO TOMAR ANTIHIPERTENSIVOS?

Cuando estas precauciones dietéticas, junto con la pérdida de peso, no son suficientes para corregir la tensión arterial por debajo de 130/80, mmHg entonces será necesario prescribir un tratamiento con antihipertensivos.

Un objetivo más exigente (obtener una presión arterial por debajo de 110/75 mmHg) puede considerarse entre los pacientes hipertensos de menos de 30 años, pero este objetivo puede producir una menor tolerancia (vértigo, mareos).

Para tratar la hipertensión arterial existen cinco familias de medicamentos.

FAMILIAS DE MEDICAMENTOS PARA LA HIPERTENSIÓN

- Bloqueadores del sistema renina – angiotensina: Inhibidores de la enzima de conversión
- (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II), inhibidores de la renina.
- Diuréticos
- Betabloqueantes
- Inhibidores cálcicos
- Hipotensores centrales

Para la PQRAD es mejor comenzar el tratamiento con los IECA o ARA II (ver anexos).

Al iniciar el tratamiento de la hipertensión es habitual un seguimiento más estrecho por parte del médico de cabecera o del nefrólogo durante algunos meses. Este seguimiento puede incluir algunos análisis de sangre para comprobar una buena tolerancia a los fármacos.

El médico puede modificar la dosis, cambiar de medicamento o unir dos clases diferentes de fármacos en función de cómo varíe la tensión durante las primeras semanas de tratamiento y del estado clínico del paciente.

A menos de que se lo indique su nefrólogo, no es preciso visitar a un cardiólogo ya que la hipertensión es una consecuencia de la PQRAD y no está relacionada con el corazón.

¿Se toleran bien los medicamentos para la hipertensión?

Habitualmente son bien tolerados.

En todo caso, los IECA pueden causar una tos seca en un 8% de las personas que los utilizan. Esta complicación no pasa con los ARA II.

Los IECA pueden también causar, excepcionalmente, una hinchazón de los labios y del cuello, en cuyo caso se ha de suspender inmediatamente su uso.

PELIGRO EN EL EMBARAZO

No es indispensable interrumpir el tratamiento con los IECA y ARA II ante un embarazo, pues estos productos (a pesar de algunos datos contradictorios en la literatura médica) no han demostrado toxicidad para el embrión (las ocho primeras semanas). Los IECA y ARA II están formalmente contraindicados durante los dos trimestres finales del embarazo pues pueden inducir a malformaciones en el feto. Deben ser reemplazados por un medicamento antihipertensor de otra clase a partir del momento en que se diagnostica el embarazo.

¿CÓMO CONTROLAR LA PRESIÓN ARTERIAL?

Una vez que la presión arterial se ha controlado, el control debe realizarse alternativamente entre el médico de cabecera y el nefrólogo. El uso de un aparato de autocontrol de la presión, con un seguimiento constante, puede complementar este control.

Este control puede comportar:

- El control del consumo de sal midiendo la tasa de sodio (Na) en la orina durante 24 horas.
- La valoración de la función renal por medición de la creatinina en sangre una o dos veces al año.
- El control de otros marcadores de la función renal (cloro, sodio, bicarbonatos, etc.).
- El control del colesterol y de la glucosa (glicemia) en sangre cada cinco años, para detectar la presencia de anomalías y adaptar el tratamiento si fuera necesario.

¿ALGUNA OTRA PRECAUCIÓN?

¿Qué cantidad de proteínas tomar?

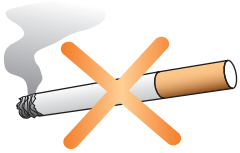
Siempre se ha dicho que una disminución del consumo de proteínas podría ralentizar la progresión de una insuficiencia renal. Esto no es probable en el caso de la PQRAD.

En la práctica, si la función renal es normal el médico suele recomendar el no abusar de las proteínas de origen animal (carne, pescado, queso, leche).

Se han de evitar los regímenes ricos en proteínas que se recomiendan para perder peso o ganar masa muscular (body-building).

¿Y el tabaco?

Ya se conoce el deterioro prematuro que el tabaco genera en las arterias. Es perjudicial añadir este factor de riesgo a la hipertensión arterial. Además, el tabaco acelera la progresión de las enfermedades renales.



¿Soy poliquístico? ¡Mejor no fumo!

Cuando la función renal es insuficiente

O, dicho de otro modo, cuando se detecta una insuficiencia renal, ya sea ligera, moderada o más acentuada. Los objetivos de la valoración inicial son los siguientes:

- Informar al paciente de una manera precisa, sin suscitar una preocupación excesiva, pero con la claridad suficiente para que pueda asumir las consecuencias personales y profesionales que de ello se derivan.
- Mantener al paciente en un estado de salud satisfactorio.
- Retrasar el inicio de la terapia de sustitución (diálisis, trasplante).

EL CONTROL MÉDICO

La frecuencia de las visitas médicas depende del grado de insuficiencia renal. Se harán más próximas conforme avance la insuficiencia renal. Al principio serán cada seis meses, luego cada tres o menos en función del deterioro.

¿Cuáles son los principales objetivos?

- Asegurar una nutrición adecuada.
- Corregir la anemia.
- Asegurar el equilibrio entre agua y sal.
- Mantener los niveles de potasio y bicarbonatos en sangre.
- Mantener los niveles de calcio, fósforo, vitamina D y de la parathormona.

Las prescripciones

Se indicarán algunas medidas dietéticas y se iniciará el tratamiento con algunos medicamentos (vitamina D, hierro, calcio, eritropoyetina[8] si hay anemia). Evitar

8 La fabricación de eritropoyetina mediante ingeniería genética a partir de 1990 ha supuesto un importante avance.

el consumo de algunos medicamentos puede contribuir a preservar la función renal y a evitar algunas complicaciones.

Alimentación

Conforme avance la insuficiencia renal será preciso introducir medidas dietéticas restrictivas. Las recomendaciones que prescriba el nefrólogo deberían ser detalladas por un dietista a fin de controlar las cantidades de sal, potasio y proteínas, manteniendo la alimentación variada y atractiva. Estas precauciones en la alimentación se irán adaptando regularmente en función de la evolución de la insuficiencia renal.

Las proteínas

A medida que la insuficiencia renal avance (estadios 3 a 5, ver tabla en el capítulo *La afectación renal*, Pág. 43) se habrá de moderar el consumo de proteínas animales, sin que ello suponga una desnutrición. En esos estadios, el consumo de proteínas puede ser de 0,8 a 1 gramo por kilo de peso y día. El consumo de proteína vegetal (soja) no requiere esta restricción.

El potasio

Es el principal enemigo en el estadio avanzado de la insuficiencia renal (estadio 5). Un exceso de potasio en la sangre puede provocar una parada cardiaca. Hay que evitar los alimentos ricos en potasio o tratarlos previamente.

CONTROLE LOS ALIMENTOS RICOS EN POTASIO

- Las patatas.
- Las verduras frescas (champiñones, coles de Bruselas, las alcachofas, las acelgas, la remolacha, el brócoli, ...)
- Los carbohidratos (pan, arroz integral, pasta italiana).
- Las legumbres secas (judías, habas, lentejas, garbanzos).
- Los frutos secos (pasas, ciruelas, dátiles, orejones, plátano seco, muesli).
- Los frutos oleaginosos (nueces, almendras, cacahuetes, pistachos, olivas, aguacates).
- Las castañas.
- El chocolate y sus derivados.
- La fruta fresca (plátano, cerezas, uva, naranjas...).
- Los productos «sin sal», en los cuales la sal (ClNa) ha sido substituida por sal de potasio.

¿Cómo consumir la verdura y la fruta fresca?

Para disminuir su contenido en potasio, hay que cocer la verdura en abundante agua (para que parte del potasio pase a ella), desechando el agua después. Se han de evitar los guisos.

Se desaconseja la cocción al vapor, la olla a presión y el microondas porque preservan el potasio.

Se debe controlar el consumo de fruta fresca, pelándola siempre para disminuir su contenido

en potasio. Cuidado con la uva, las cerezas y las naranjas. Es aconsejable consumir la fruta en compotas o cocinada, pero descartando el jugo.

Para evitar un aumento excesivo del potasio en la sangre, el médico puede modificar el tratamiento:

- Recomendando el uso de agua mineral rica en bicarbonato[9] o un tratamiento con bicarbonato de sodio.
- Disminuyendo la dosis de los medicamentos antihipertensivos (IECA, ARA II).
- Indicando una dosis moderada de un diurético (furosemida).
- O empleando el Resincalcio esporádicamente.

LAS BEBIDAS

No hay restricciones hasta un estadio avanzado de la insuficiencia renal.

¿QUÉ TRATAMIENTOS HAY?

Tratamientos antihipertensión

La hipertensión se acentúa conforme progresa la insuficiencia. El tratamiento antihipertensivo habitual puede reforzarse, en caso necesario, con otros medicamentos.

Otros medicamentos

Pueden ser necesarios para afrontar las consecuencias de la insuficiencia renal en el resto del organismo. Según el resultado de las pruebas, el médico puede prescribir:

- Vitamina D y suplementos de calcio para proteger los huesos.
- Medicación que ayude a retener el fósforo en el tracto intestinal, cuando suben los niveles de fósforo en la sangre.

9 Igunos antibióticos como los aminosides no se han de usar en afecciones leves. Se han de emplear con precaución en infecciones graves. Se eliminan por el riñón y se acumulan en caso de insuficiencia renal.

- Un agua mineral rica en bicarbonato o un suplemento de bicarbonato de sodio para corregir la acidosis ocasional (una bajada del nivel de bicarbonato en la sangre). Esta precaución, a veces desatendida, puede ralentizar el progreso de la insuficiencia.
- Un suplemento de hierro y el tratamiento con eritropoyetina en caso de anemia. Los pacientes de insuficiencia renal afectados por PQRAD presentan una predisposición menor a la anemia que el resto.
- La corrección de la anemia mejora la calidad de vida, las funciones físicas y mentales, la actividad social, el humor, la función sexual y el sueño. En la práctica se trata de mantener el nivel de hemoglobina entre 10 y 12 gramos por decilitro (gr/dl).
- El alopurinol reduce el nivel de ácido úrico y se prescribe habitualmente a los pacientes que han sufrido una crisis de gota para evitar la recaída.

¿Qué precauciones hay que tomar para evitar el progreso de la insuficiencia renal?

1. ADAPTAR LAS DOSIS DE ALGUNOS MEDICAMENTOS

La mayor parte de los medicamentos se pueden emplear con insuficiencia renal crónica, siempre que se tomen algunas precauciones. Hay que tener cuidado con los fármacos que se eliminan por los riñones ya que pueden acumularse cuando hay insuficiencia renal. Si es necesario hay que adaptar la dosis de estos medicamentos. Por tanto, los médicos que los prescriban deben saber siempre que tratan con un paciente con insuficiencia renal para evitar una intoxicación.

2. EVITAR ALGUNOS MEDICAMENTOS

Otros medicamentos tienen un efecto tóxico directo en el riñón, a veces con un consumo breve, otras veces con su consumo prolongado. Es el caso de los antinflamatorios no esteroideos y ciertos antibióticos[10].

Algunos se suministran sin receta médica, como es el caso de los antinflamatorios no esteroideos. Estos fármacos de amplio consumo[11] tienen toxicidad renal. No se han de consumir sin control médico cuando hay insuficiencia y sobre todo se ha de evitar su uso continuado.

También se debe evitar un consumo excesivo de Aspirina® ya que puede favorecer las hemorragias.

---

10 Habitual para tratar infecciones en otorrinolaringología o reumatismos.

11 Las extracciones de sangre han de hacerse en el brazo de uso dominante. ¿Por qué? Si se es diestro y se entra en diálisis, estará bien que pueda disponer del brazo derecho. La fístula arteriovenosa necesaria para la hemodiálisis se realizará en el brazo izquierdo. Esta es la razón para no pinchar en exceso las venas del brazo no dominante, en este caso el izquierdo.

¡ATENCIÓN!

- A partir del momento en que se entra en insuficiencia renal hay que evitar todo lo que pueda agravarla.
- No hay que tomar medicamentos sin el control de su médico. Algunos medicamentos están desaconsejados en esta situación. Otros solo pueden utilizarse en dosis reducidas.

¡La automedicación es peligrosa!

3. TENER CUIDADO CON LOS EXÁMENES RADIOLÓGICOS (TAC) QUE REQUIEREN UN CONTRASTE YODADO

Los contrastes de yodo que se emplean en radiología son tóxicos para los riñones. Esta toxicidad no es relevante con la función renal normal o poco alterada, pero es preferible evitarla cuando la insuficiencia sea mayor.

En algunos casos puede substituirse por una resonancia magnética, pero en otros, el uso del yodo puede ser inevitable; como ante el riesgo de un infarto, donde es necesario valorar el estado de las arterias para decidir si es necesario un tratamiento urgente.

En estos casos hay que valorar riesgos y beneficios y elegir la opción adecuada. En este caso una preparación adecuada (detener el uso de diuréticos y realizar sueroterapia abundante) puede minimizar el riesgo.

4. TENER CUIDADO CON LOS EXÁMENES RADIOLÓGICOS (RESONANCIAS MAGNÉTICAS) QUE REQUIEREN UN CONTRASTE DE GADOLINIO

El gadolinio que se emplea en algunas resonancias no tiene una toxicidad renal directa. Pero algunas de las sales que lo componen pueden provocar una enfermedad muy rara, la «fibrosis sistémica nefrogénica» (un acartonamiento de la piel que limita la movilidad).

Esta enfermedad aparece con:

- La existencia de una insuficiencia renal terminal (estadio 5).
- El uso de ciertas variedades de la sal de gandolinio. Hoy en día los radiólogos son conscientes de este riesgo. En caso de insuficiencia renal procuran no utilizarlo y, si es necesario, solo emplean las variedades no tóxicas del gandolinio.

5. CONTROLAR LOS FACTORES DE RIESGO VASCULAR

Los niveles de colesterol pueden equilibrarse con un régimen controlado y la medicación adecuada. Se ha de evitar el tabaco.

6. EVITAR LA INTRODUCCIÓN DE SONDAS Y CATÉTERES EN LA VEJIGA

Pueden ser causa de infecciones.

7. PRESERVAR EL CAPITAL VENOSO

Los nefrólogos denominan «capital venoso» al conjunto de las venas superficiales accesibles para una extracción de sangre. Sin embargo, tanto las extracciones de sangre como las perfusiones dañan las venas. Por si en un futuro es preciso iniciar sesiones de hemodiálisis, se ha de mantener una buena red de venas en el antebrazo para la realización de la fístula arteriovenosa[12]: en el brazo derecho para los zurdos y en el izquierdo para los diestros.

8. VACUNARSE CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

La vacunación evita el riesgo de esta infección13 que fue habitual entre los pacientes renales en diálisis.

¿Y si la insuficiencia renal progresa?

Conforme progrese la insuficiencia renal (estadio 4) se ha de preparar e informar sobre la diálisis y el trasplante renal.

No dude en hablar con el nefrólogo para que le aconseje sobre las distintas posibilidades. En muchos centros de nefrología se han desarrollado programas de educación terapéutica que propician el diálogo y el intercambio de información.

En el caso de prever la entrada en diálisis, conviene preparar una fístula arteriovenosa con 3 a 6 meses de anticipación.

La vida cotidiana

LAS VACUNAS

Actualmente se considera que la afectación por una enfermedad renal no ha de interferir en la indicación de una vacuna si fuera necesaria o prevista en un calendario de vacunación.

Ninguna vacuna, de las que habitualmente se recomiendan, está contraindicada. Particularmente, la vacuna de la hepatitis B se ha de programar antes de que la insuficiencia esté muy avanzada.

12 En el caso de insuficiencia renal, el paciente infectado por este virus, suele acabar siendo portador del mismo, lo que puede entrañar algunas graves complicaciones (cirrosis o cáncer de hígado) bajo el tratamiento inmunosupresor obligatorio después de un trasplante.

LOS ANTICONCEPTIVOS

Algunos tratamientos anticonceptivos requieren que la paciente no tenga hipertensión arterial. Las píldoras llamadas «estroprogestativas», que contienen una asociación de estrógenos y de progestativos, están contraindicadas en este caso ya que acentúan los riesgos ligados a la hipertensión. Las píldoras que no contengan estos progestativos se pueden prescribir. Se desaconseja un anticonceptivo oral en el caso de un hígado poliquístico grande. El DIU puede utilizarse en las condiciones habituales.

EL TRATAMIENTO DE LA MENOPAUSIA

No hay inconveniente para la realización de los tratamientos hormonales de la menopausia en mujeres. Aun con todo, se ha de tener en cuenta que los estrógenos favorecen el crecimiento de los quistes hepáticos. En el caso de pacientes con quistes hepáticos grandes y numerosos convendría evitar su uso prolongado.

La determinación del volumen del hígado mediante una resonancia magnética o un escáner (TAC) puede ayudar en esta decisión.

OCIO

Se han de evitar las actividades físicas que comporten la compresión o golpes en el abdomen. Se desaconseja la práctica del boxeo, el hockey sobre hielo, el paracaidismo y el parapente. Aunque el riesgo de sangrado suele estar relacionado con el tamaño de los quistes, conviene evitar estos deportes. Se trata de una decisión que se ha de tomar conociendo los riesgos.

Por el contrario, están recomendados todos los deportes que previenen las enfermedades metabólicas o cardiovasculares (la marcha o las carreras atléticas, la natación, el ciclismo, etc.). Conviene recordar que es importante hidratarse regularmente durante la práctica deportiva.

Se tienen que evitar los suplementos de proteínas.

CINTURÓN DE SEGURIDAD

Sobre todo, sea prudente.
Los riñones poliquísticos no son excusa para no llevar puesto el cinturón de seguridad. Mejor arriesgarse a un golpe en el riñón que no en la cabeza.

OFICIOS

En la medida de lo posible conviene planificar la actividad profesional contemplando que la insuficiencia puede alcanzar un estadio avanzado. Según qué ac-

tividad, se han de prever con anticipación algunos cambios. Los consejos de una asistenta social pueden complementar a los del médico y el nefrólogo.

No dude en comentar estos temas.

¡DESCONFÍE!

Desconfíe de algunos consejos terapéuticos, de según qué dietas, de los efectos milagrosos difundidos en internet (o incluso publicados) que no se apoyen en ninguna prueba. Las píldoras milagrosas y los tratamientos naturales (infusiones, píldoras, extractos vegetales) son, en el mejor de los casos, ineficaces, cuando no peligrosas.

Pertenezco a una familia con PQRAD. No sé si tengo quistes

Antes de plantearse qué hacer conviene que entienda que usted tiene el mismo riesgo de estar afectado que cualquiera de sus hermanos.

SI SUS PADRES NO ESTÁN AFECTADOS (NO APARECEN QUISTES RENALES EN LA ECOGRAFÍA)

Usted no presenta ningún riesgo de estar afectado por la PQRAD aunque tenga otros antecedentes familiares (abuelos, tíos o primos, por ejemplo).

SI SABE QUE SU PADRE O SU MADRE ESTÁN AFECTADOS POR LA PQRAD

Usted tiene un 50% de posibilidades de estar afectada.

Antes de decidir si quiere ser diagnosticado por imagen, lea el capítulo *¿Cuándo y cómo estudiar la PQRAD?* Pág. 32. Léalo con calma y consulte a su médico de cabecera. Después decida si desea hacerse, o no, una ecografía.

El embarazo

Planear un embarazo cuando uno de los progenitores está afecto a la PQRAD suscita habitualmente algunos temas respecto a la salud de la madre o de su descendencia. No dude en plantear el tema antes del embarazo al médico que vaya a llevar el seguimiento, al obstetra y al nefrólogo. Es el momento adecuado para recibir la información adecuada y para que se puedan ajustar los tratamientos en curso.

¿CUÁL ES EL RIESGO DEL BEBÉ DE SER AFECTADO POR LA PQRAD?

Para cada descendiente el riesgo es de 1 de cada 2, ya sea niño o niña, con independencia de que el afectado sea el padre o la madre. Este riesgo es siempre idéntico con independencia del número de embarazos.

¿QUÉ RIESGO COMPORTA EL EMBARAZO PARA UNA MADRE CON PQRAD?

En la mayor parte de las mujeres afectadas por la PQRAD el embarazo es posible y se desarrolla sin problemas, incluso con quistes renales voluminosos, siempre que la presión arterial y la función renal sean normales. Entre el 5º y 9º mes se suele producir una elevación de la presión arterial que se controla fácilmente con un tratamiento antihipertensivo autorizado.

¿LA EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO SERÁ LA ADECUADA PARA EL BEBÉ?

Sí, habitualmente, ya que la mayor parte de las futuras madres tienen la presión arterial controlada y los riñones con una función normal en la edad de procrear, especialmente antes de los 30 años.

Sin embargo, una insuficiencia renal ligera puede aumentar el riesgo de un crecimiento insuficiente del feto y por tanto de un peso escaso al nacer que se recupera posteriormente sin dejar secuelas.

¿QUÉ POSIBLES DIFICULTADES PUEDEN PASAR?

Antes del embarazo los temas y dificultades más frecuentes que hay que plantear son la hipertensión arterial y la insuficiencia renal. Dentro de las enfermedades renales crónicas los nefrólogos y los obstetras suelen ser reticentes a los planes de embarazo si:

- Es necesario un gran número de medicamentos para procurar bajar la presión arterial.
- La creatinina en sangre es superior a 200 micromoles por litro.
- El control no puede efectuarse en unas condiciones mínimas de seguridad.

Estas circunstancias suponen un riesgo importante para la madre y su descendencia. Pero también son raras entre los afectados por la PQRAD en edad de procrear.

¿QUÉ SUCEDE SI LA HIPERTENSIÓN O LA INSUFICIENCIA SON ANTERIORES AL EMBARAZO?

La evolución del embarazo puede ser algo más complicada. Es necesaria la colaboración entre la paciente, el obstetra y el nefrólogo. Hay que organizar un control regular con un obstetra que trabaje en una maternidad preparada para

afrontar embarazos de riesgo y los problemas asociados a las enfermedades crónicas renales.

1. CUANDO LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ES ANTERIOR AL EMBARAZO

El embarazo aumenta los riesgos asociados, aunque de forma moderada, ya que la hipertensión no suele ser severa. Por lo tanto se han de tomar algunas precauciones:

¿Qué precauciones antes del embarazo?

La presión arterial debe situarse en valores normales mediante el uso de fármacos que puedan continuar su uso durante el embarazo.

¿Qué precauciones después del embarazo?

El control de la presión arterial no suele dar problemas. En caso necesario se puede realizar un control regular a domicilio de los valores de la tensión de la madre y el feto con ayuda de la comadrona.

CUIDADO CON LOS BLOQUEADORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Los fármacos que se empleen para combatir la hipertensión arterial han de utilizarse sin riesgo alguno para el feto durante todo el embarazo.

Los bloqueadores del sistema renina-angiotensina (IECA, ARA II, inhibidores de renina) pueden causar anormalidades en el feto. Están formalmente contraindicados durante los dos últimos trimestres del embarazo.

Cuando se planifique un embarazo, en esta situación, hay que advertir al médico para que sustituya temporalmente el tratamiento antihipertensivo por otro tipo de fármacos que no afecten al feto (antihipertensores centrales como la alfa-metil-dopa, los betabloqueantes o los inhibidores del calcio).

¿Y en la lactancia?

No tiene por qué haber ninguna dificultad. Los fármacos antihipertensivos que puedan trasmitirse por la leche materna han de ser interrumpidos por indicación de la comadrona o del médico.

2. CUANDO LA INSUFICIENCIA RENAL ES ANTERIOR AL EMBARAZO

¿El embarazo puede tener un efecto desfavorable sobre la evolución de la PQRAD?

No es habitual que una mujer joven, afectada de PQRAD, en edad de procrear presente insuficiencia renal. Si éste fuera el caso, la insuficiencia suele ser moderada (creatinina en sangre inferior a 150 µmol/L) y no supone un obstáculo al embarazo. El embarazo no afecta, habitualmente, al volumen y a la función renal.

Un estudio norteamericano ha sugerido que la repetición de embarazos (más de tres) puede acelerar levemente la progresión posterior de la insuficiencia renal.

En un número reducido de casos se ha podido observar un aumento rápido del volumen de los quistes hepáticos durante el embarazo.

¿Cómo son los embarazos posteriores?

Habitualmente de forma más sencilla si los anteriores fueron bien.

DIÁLISIS Y TRASPLANTE

A medida que la función renal progresa, se debe informar al paciente con poliquistosis renal acerca de los tratamientos de sustitución renal.

El trasplante renal es el tratamiento de elección, ya que ofrece la mejor forma de recuperar una vida autónoma. La mejor opción es un trasplante preventivo, es decir, realizado antes de comenzar la diálisis.

Si es posible, el trasplante renal de donante vivo es el escenario ideal ya que evita entrar en diálisis y ofrece los mejores resultados a largo plazo. Éste es un escenario frecuente entre los pacientes con PQRAD.

Si el trasplante no es posible, se propondrá la diálisis. A pesar de las restricciones que conlleva, hoy en día permite una buena calidad de vida que puede prolongarse, en ocasiones, más de 20 años.

La diálisis es también un tratamiento para los pacientes en lista de espera de trasplante renal de donante fallecido, a veces a la espera de un segundo o tercer trasplante.

La sucesión de las distintas etapas del tratamiento sustitutivo renal, desde la preparación para la diálisis, su inicio, la preparación de cara al trasplante renal y el acto quirúrgico del mismo, el seguimiento posterior, las posibles complicaciones y la angustia por lo que pueda suceder, entrañan muchos problemas emocionales para el candidato, en ocasiones ansiedad, en otras depresión. La ayuda psicológica puede ser útil en cada una de estas etapas.

La diálisis

El progreso en las técnicas de diálisis está permitiendo a los pacientes conservar su actividad familiar, profesional, social y deportiva a pesar de sus inconvenientes.

La diálisis es una técnica de depuración que permite la eliminación tanto de los residuos como del agua del organismo. Existen dos técnicas diferentes: la hemodiálisis y la diálisis peritoneal.

LA HEMODIÁLISIS

Se realiza haciendo pasar la sangre por un filtro de depuración gracias a una máquina. Requiere la preparación de un acceso vascular que permita un acceso sencillo a la circulación sanguínea. Lo más habitual es crear una fístula arteriovenosa cuyo desarrollo precisa de algunas semanas, por lo que debe ser realizada con cierta anterioridad al inicio de la diálisis. Si no hay suficiente tiempo para su creación, se puede crear un acceso sanguíneo a través de un catéter provisional en la zona del cuello.

La hemodiálisis puede realizarse en el domicilio, con una unidad de autodiálisis (el paciente es autónomo) o en un centro de diálisis (el paciente es controlado por un equipo médico) en un hospital o una clínica.

LA DIÁLISIS PERITONEAL

Esta diálisis se basa en la capacidad natural de filtrado del peritoneo y precisa la instalación de un catéter abdominal. Se realiza en el domicilio propio.

¿CUÁL ELEGIR?

En función de la edad del paciente y de su modo de vida (autonomía, necesidades profesionales, entorno). El nefrólogo y su equipo orientarán al paciente acerca de la técnica más conveniente para él o ella.

La diálisis peritoneal es habitualmente más difícil debido a que los riñones poliquísticos están aumentados de tamaño. Esta es la causa por la que los afectados de PQRAD suelen ser tratados con hemodiálisis.

¿CUÁNDO COMENZAR LA DIÁLISIS?

En el caso de pacientes con seguimiento regular por un nefrólogo, esta decisión se basa en una disminución de la tasa de filtración glomerular hasta un nivel de 10 mililitros por minuto.

La aparición de otros síntomas relacionados con la insuficiencia renal (nauseas, pérdida del apetito, fatiga), una hipertensión arterial difícil de controlar o anomalías en algunos indicadores sanguíneos (aumento del potasio, sodio o de la parathormona) pueden acelerar la entrada en diálisis.

En ocasiones la diálisis debe iniciarse de forma urgente, sin preparación médica o psicológica, en aquellos pacientes que presentan signos severos de alteración del estado general en el contexto de la insuficiencia renal grave. Este es el caso de los pacientes que no han tenido ningún seguimiento nefrológico previo, o en los que la enfermedad renal se ha diagnosticado en un estado muy avanzado.

¿QUÉ OTROS TRATAMIENTOS SON NECESARIOS?

Los tratamientos comunes a todas las personas que realizan la diálisis, con independencia de la enfermedad de origen.

- El régimen alimentario debe ser riguroso y supervisado por un dietista.
- Las bebidas estarán limitadas en función de la diuresis residual.
- La fragilización ósea se puede prevenir de forma eficaz mediante un tratamiento con calcio y vitamina D.
- Cuando el control dietético del potasio ya no es suficiente, conviene recurrir a medicamentos específicos (Resincalcio).
- En ocasiones se hace necesario el uso de la eritropoyetina para estimular la producción de glóbulos rojos y evitar la anemia.
- La presión arterial suele estar generalmente mejor, lo que puede permitir una disminución del tratamiento antihipertensivo o, en ocasiones, su suspensión.

¿CUÁL ES LA EVOLUCIÓN EN DIÁLISIS?

La esperanza de vida de los pacientes de PQRAD en hemodiálisis es buena, algo mayor que la de los dializados por otras enfermedades.

Los riñones poliquísticos siguen creciendo en el paciente dializado, mientras que tras el trasplante suelen reducir su tamaño.

Las complicaciones renales (dolores, sangrados, infecciones) pueden aparecer en la diálisis y, en ocasiones, pueden requerir de una nefrectomía, que planteará menos dudas que en el caso de que los riñones mantuvieran una función autónoma.

EL TRASPLANTE RENAL

El trasplante es el tratamiento de elección en la insuficiencia renal terminal por PQRAD. Un trasplante funcional devuelve un alto grado de autonomía al paciente y permitir una disminución del tratamiento antihipertensivo o, en ocasiones, su suspensión.

El trasplante no puede considerarse como una cura definitiva, sino como un tratamiento a largo plazo.

Es muy importante establecer una relación de confianza entre el paciente y el equipo de tratamiento.

Sus modalidades

¿QUIÉN PUEDE SER TRASPLANTADO?

La PQRAD es la causa de un 10% de los trasplantes renales en España. Los progresos en el campo del trasplante en los últimos años han permitido ir ampliando cada vez más el límite de edad para los candidatos (hasta los 75 años en la mayor parte de los centros).

Las principales contraindicaciones para el trasplante son la patología cardíaca o vascular asociada, o un antecedente reciente de cáncer.

¿CÓMO SE ORGANIZA EL TRASPLANTE RENAL?

Hay dos posibilidades a plantear con el paciente y su familia.

EL TRASPLANTE RENAL DE DONANTE CADÁVER

Es la modalidad de trasplante más frecuente.

EL TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO

Si un familiar quiere donar un riñón, la autorización recae en un equipo multidisciplinar, formado por nefrólogos, urólogos, psicólogos y, en ocasiones, genetistas.

La donación de un riñón tan sólo puede realizarse en ausencia de alteraciones que hagan sospechar la existencia de una PQRAD en el potencial donante.

El riesgo de que esté afectado por la PQRAD debe ser necesariamente descartado. La ausencia de cualquier quiste renal en la ecografía a partir de los 30 años puede permitir descartar el diagnóstico.

La existencia de menos de 5 quistes en la resonancia magnética o en la TAC (siempre necesarias ante una donación de riñón) permitirá también la exclusión del diagnóstico a partir de los 18 años.

Si el diagnóstico de PQRAD no se descarta por imagen, sobre todo en personas menores de 30 años, entonces será necesario recurrir al análisis genético.

La ablación del riñón del donante (nefrectomía) suele realizarse por cirugía laparoscópica.

EL MARCO JURÍDICO

Las modalidades de donación de órganos después de la muerte, la organización del trasplante, las modalidades de trasplante de donante vivo, la formalización de su consentimiento y su protección varían según el país de que se trate.

¿QUÉ PRECAUCIONES HAY QUE CONTEMPLAR ANTE UN TRASPLANTE?

Con independencia del origen del riñón a trasplantar (de donante vivo o fallecido), se ha de efectuar un control previo al receptor del trasplante.

- Se ha de evaluar su estado de salud mediante una serie de exámenes (sanguíneos, radiológicos, cardiovasculares, ginecológicos, urológicos) cuyos resultados pueden llegar a desaconsejar el trasplante.
- Se ha de verificar la compatibilidad de los grupos sanguíneos (ABO).
- Hay que asegurar que el receptor no tiene anticuerpos contra los riñones que se le van a trasplantar, para ello se ha de efectuar un test denominado Cross-match antes del trasplante.

¿EN EL CASO DE ESTAR AFECTADO DE PQRAD, ES PRECISO ALGÚN OTRO EXAMEN?

El daño hepático debe ser atentamente evaluado. El control ha de incluir una resonancia magnética o un escáner (TAC), con una determinación del volumen hepático en caso de poliquistosis hepática voluminosa. Este estudio permite, durante el seguimiento posterior al trasplante, por un lado, cuantificar el aumento de volumen (ya que los quistes siguen creciendo en el hígado tras el trasplante, contrariamente a los quistes renales) y, por otro lado, tener una imagen de referencia en caso de complicación (por ejemplo, la infección de un quiste).

También se miden los niveles en sangre de la gamma GT (los cuales se correlacionan con el volumen hepático en las formas severas) y el nivel en sangre del antígeno de carbohidrato 19-9 (CA19-9): un marcador de los conductos biliares pequeños que suele aumentar bruscamente cuando un quiste se infecta.

En el caso de antecedentes familiares de ruptura de aneurisma cerebral, se debe proponer su detección mediante una resonancia cerebral. Si se localizara alguno, el tratamiento es similar a lo recomendado anteriormente.

¿SE TIENE QUE REALIZAR UNA NEFRECTOMÍA ANTES DEL TRASPLANTE?

No. El trasplante puede realizarse sin «tocar» los riñones poliquísticos. De hecho, el riñón trasplantado se sitúa en la fosa ilíaca (al lado de la vejiga), por debajo de los riñones existentes.

¿EN QUÉ CASOS ES DISCUTIBLE LA EXTRACCIÓN DE UN RIÑÓN POLIQUÍSTICO?

- Por la necesidad de liberar el espacio que ocupa el riñón para dar cabida al trasplante. La necesidad de este acto quirúrgico puede sospecharse a partir del examen clínico y confirmarse mediante una TAC que muestre el tamaño

y la disposición de los riñones. Después de un trasplante es frecuente que disminuya el tamaño del riñon poliquístico. Se ha podido observar que tras el trasplante sucede una disminución del tamaño de los riñones poliquísticos.

- En vista de posibles complicaciones en el riñón poliquístico y/o que podrían tener lugar tras el trasplante: infecciones recurrentes de los quistes, importantes hematurias recurrentes, cálculos renales complicados o dolores incapacitantes, refractarias todas ellas al tratamiento.

¿CUÁNDO SE TIENE QUE EXTRAER ESTE RIÑÓN?

El momento de su ablación se ha de concretar caso por caso.
Se puede realizar:

- Antes de la entrada en la lista de trasplantes.
- Simultáneamente con el trasplante, teniendo en cuenta que el tiempo de la intervención será más largo y con mayor riesgo de complicaciones.

¿QUÉ TÉCNICAS EXISTEN HOY EN DÍA?

Algunos equipos plantean la nefrectomía laparoscópica, otros prefieren la cirugía clásica.

En raras ocasiones se puede proponer la embolización de las arterias renales. Se trata de obstruir las arterias que nutren a los quistes renales. Esto reduce el tamaño de los quistes y, por tanto, del riñón. Actualmente se está valorando la eficacia de esta técnica.

Rechazo y tratamientos inmunosupresores

¿POR QUÉ PUEDE HABER UN RECHAZO DEL TRASPLANTE?

Lo más habitual es que el riñón trasplantado provenga de un donante que no comparte con el receptor el grupo de compatibilidad de tejidos HLA.

El sistema inmunitario del receptor tiende naturalmente a rechazar el injerto al reconocerlo como ajeno. Para reducir el riesgo de rechazo y sus consecuencias sobre el riñón trasplantado, el receptor debe tomar diariamente (mientras el trasplante funcione) unos medicamentos llamados «inmunosupresores» para prevenir el rechazo.

El trasplante renal es un tratamiento a largo plazo que exige un cumplimiento muy estricto de los tratamientos prescritos y un control regular. La terapia inmunosupresora es definitiva y no debe interrumpirse mientras el riñón funcione. Si se interrumpe, el rechazo está asegurado a corto o medio plazo y a menudo de forma severa, pudiendo dar lugar a una pérdida rápida del injerto.

¿QUÉ TRATAMIENTOS HAY?

No hay hoy en día un tratamiento inmunosupresor ideal, aunque los tratamientos son muy efectivos. El tratamiento inicial se ha de adaptar a las características del donante, del receptor y del órgano trasplantado. La indicación de un fármaco específico depende de la experiencia del equipo de trasplante.

Estos tratamientos suelen combinar varios medicamentos. Su toma es diaria y se realizan titulaciones periódicas de sus niveles en sangre. Si su concentración es baja puede haber riesgo de rechazo del trasplante, pero si su concentración es alta existe el riesgo de efectos no deseados del fármaco.

Habitualmente los pacientes reciben una formación terapéutica para que estén claramente informados de las particularidades del tratamiento elegido y de los efectos secundarios relacionados con los medicamentos utilizados. Con el paso del tiempo, y en ausencia de rechazo, puede ser posible reducir el número de medicamentos y la dosis del tratamiento inmunosupresor.

EL RECHAZO DEL TRASPLANTE

La creatinina plasmática sube en caso de rechazo. Por tanto, deben realizarse controles para poder detectar el riesgo de rechazo lo antes posible. Existen varios mecanismos inmunológicos cuya identificación sólo es posible mediante una biopsia del injerto. El riesgo de rechazo es más importante durante el primer año, pero existe incluso después de este plazo. La recuperación de la función del injerto depende en gran medida de la rapidez con la cual se haga el diagnóstico y de la precocidad del tratamiento.

¿Cuáles son los resultados del trasplante?

Se denomina tiempo de supervivencia del injerto al período en que el riñón trasplantado funciona. No se puede prever a priori el tiempo de supervivencia de un riñón trasplantado. Sin embargo, se puede conocer la supervivencia media de los trasplantes y mantener un registro actualizado de esta información. Para ello

existen registros nacionales[1] e internacionales. Los datos resultantes de estos registros indican que, de forma global, la supervivencia de los trasplantes entre los afectados por la PQRAD es alta y similar a la de la población general trasplantada (con excepción de la diabetes, en la que los resultados son menos favorables).

En 1996 y 1997 dos estudios establecieron que, 5 años después del trasplante, la supervivencia del injerto era del 62%. Esta información se refería a pacientes afectados de PQRAD trasplantados en la década 1985-1995 o anteriormente. Es una información sobre como evolucionaron los trasplantes de hace 20 años.

Posteriormente, los progresos efectuados en el trasplante renal (tratamientos inmunosupresores más eficaces y con menor toxicidad asociada) han sido significativos. Actualmente, un año después del trasplante, el porcentaje de éxitos alcanza un 92% (menos de un 8% de los injertos fallan en el primer año). A los 5 años del trasplante siguen funcionando un 80% y diez años después la cifra está alrededor del 65%.

Estos resultados mejoran si el origen del trasplante es un familiar.

EL ÉXITO DEL TRASPLANTE

Es necesario:

- el uso diario de un tratamiento antirechazo (tratamiento inmunosupresor);
- un seguimiento médico especializado que evalúe la eficacia del tratamiento inmunosupresor y la función del riñón;
- unos hábitos de higiene y dieta precisos;
- realizar tratamientos complementarios, cuando sea preciso (hipertensión, anemia, anomalías óseas, etc.).

ORGANIZACIÓN DEL SEGUIMIENTO

Cualquier paciente trasplantado recibe seguimiento:

- Al inicio, muy frecuentes.
- Posteriormente, poco a poco más espaciado, a medida que el riesgo de rechazo disminuye, según el protocolo de cada centro.

Por ejemplo, el seguimiento puede basarse en una consulta semanal durante los primeros tres meses, quincenal durante los siguientes 3 meses, mensualmente de los 6 meses a los 2 años, y luego cada 4 a 6 meses.

Cada visita incluye una consulta médica y una analítica, realizada de forma ambulatoria o en el hospital, incluyendo niveles de creatinina sérica y de los inmunosupresores, así como una medición de la proteinuria.

1 Registro español de poliquistosis renal autosómica dominante alojado en la página web de la Sociedad Española de Nefrología.

¿ES PRECISO HACER UNA BIOPSIA DEL RIÑÓN TRASPLANTADO?

Algunos centros de trasplante tienen biopsias integradas, llamadas de detección o de rutina, en el seguimiento de los pacientes. Se llevan a cabo sistemáticamente en momentos predefinidos después del trasplante renal, por ejemplo, a los 3 y 12 meses. De hecho, los estudios patológicos de biopsias renales han demostrado que pueden desarrollarse lesiones subclínicas en el injerto, es decir, evolucionando silenciosamente, sin aumentar la creatinina sérica.

¿Qué complicaciones puede haber?

Hay dos tipos de complicaciones, unas ligadas al tratamiento inmunosupresor y otras a la poliquistosis.

LOS TRATAMIENTOS A LARGO PLAZO CON INMUNOSUPRESORES EXPONEN AL PACIENTE A UN MAYOR RIESGO DE CONTRAER INFECCIONES

Las infecciones son provocadas por virus, bacterias o parásitos. Es preciso un diagnóstico rápido.

Algunas infecciones se pueden prevenir con el uso de un tratamiento antivírico (concretamente debe asegurarse la prevención del citomegalovirus) iniciado inmediatamente tras el trasplante.

Los pacientes deben aprender a conocer los riesgos de estas infecciones con el fin de poder consultar rápidamente en caso de fiebre o de síntomas sospechosos.

LOS TRATAMIENTOS A LARGO PLAZO CON INMUNOSUPRESORES EXPONEN AL PACIENTE A UN MAYOR RIESGO DE TUMORES

La frecuencia de algunos tipos de tumores (cáncer) aumenta con el trasplante.

Los más frecuentes son los de piel. Se detectan fácilmente en un examen dermatológico que debe ser anual tras el trasplante, para que pueda permitir un tratamiento precoz.

La exposición al sol favorece los tumores de piel: el riesgo de la exposición al sol es acumulativo (cada persona dispone de un capital de sol), por lo que todo paciente con una PQRAD, que le pueda conducir a la Insuficiencia Renal Crónica debe protegerse lo más precozmente del sol: los baños de sol sin protección están prohibidos y las zonas de la piel expuestas deben tratarse siempre con una crema solar de índice superior a 40.

También se recomienda un examen ginecológico anual.

LAS COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA POLIQUISTOSIS SON RARAS

- Puede haber infecciones de quistes y hematurias.
- Los divertículos del colon se infectan con más frecuencia entre los afectados por la PQRAD y pueden necesitar un tratamiento antibiótico o quirúrgico.
- Las bronquitis de repetición pueden hacer sospechar de una bronquiectasia.

¿QUÉ RÉGIMEN HAY QUE SEGUIR DESPUÉS DEL TRASPLANTE?

En la mayor parte de los pacientes, se emplea un tratamiento con corticoides durante los primeros meses tras el trasplante.

Se suele recomendar una dieta baja en sal y no suele ser preciso ningún régimen si la función del riñón trasplantado es la correcta.

Incluso la cantidad de bebida no se limita (como mínimo 1,5 litros diarios).

El embarazo después del trasplante renal

¿SE PUEDE PLANEAR UN EMBARAZO EN ESTAS CIRCUNSTANCIAS?

Sí.

Las mujeres con insuficiencia renal crónica o en diálisis tienen una fertilidad reducida. El trasplante restaura la fertilidad a un nivel similar al de la población general.

Por lo tanto, tras el trasplante se ha de replantear el uso de los métodos anticonceptivos. En caso de optar por los anticonceptivos orales, se recomienda evitar los llamados estroprogestativos y decantarse mejor por los progestativos.

¡CUIDADO, PELIGRO PARA EL FETO!

Existen algunos medicamentos que están contraindicados durante el embarazo por el riesgo de malformaciones en el feto. Si este es el caso, se ha de modificar el tratamiento antes de la concepción.

Entre los fármacos antirechazo, el tratamiento del micofenolato mofétil[2] y del sirolimus[3] deben particularmente suspenderse y sustituirse por otro inmunosupresor autorizado.

Y entre los antihipertensivos, los IECA y ARA II deben suprimirse a partir del diagnóstico de embarazo y sustituirse por otro hipotensor autorizado.

2 Cellcept®.
3 Rapamune®.

ES DESEABLE QUE EL EMBARAZO SEA PLANIFICADO

Algunos estudios han señalado que un momento bueno para el embarazo es 24 meses después del trasplante.

Otros criterios oportunos son:

- Una función renal del riñón trasplantado satisfactoria.
- Una proteinuria escasa.
- Una presión arterial normal o bien controlada con el tratamiento adecuado.

¿CÓMO CONTROLAR EL EMBARAZO?

Si bien el trasplante renal permite la posibilidad de un embarazo, también hay algunas posibles complicaciones que se deben controlar:

- Para la madre hay riesgo de una alteración de la función renal del riñón trasplantado, de una elevación de la presión arterial y de infecciones.
- Para el bebé hay riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer.

La existencia de estos riesgos requiere de un control continuo del embarazo.

El seguimiento

El seguimiento del embarazo debe realizarse conjuntamente por el obstetra y el nefrólogo y se ha de prever el control del recién nacido por un pediatra. La frecuencia de las consultas al nefrólogo y al obstetra ha de ser continuo: por ejemplo, cada mes durante los cuatro primeros, luego cada 15 días. Se puede incrementar el número de ecografías. Con posterioridad al parto, se ha de realizar un seguimiento estricto durante varios meses.

¿Y en el parto?

Los bebés de madres trasplantadas suelen ser prematuros.

La existencia del injerto trasplantado no es ningún obstáculo para un parto por vía natural. Ambos equipos, el de obstetricia y el de nefrología, deben colaborar de forma estrecha.

¿Y la lactancia?

No se recomienda debido al riesgo de transmisión del tratamiento inmunosupresor por la leche materna.

¿SERÁN POSIBLES OTROS EMBARAZOS POSTERIORMENTE?

Sí, respetando los mismos criterios.

EL TRASPLANTE HEPÁTICO

En algunos casos de pacientes con una poliquistosis hepática muy voluminosa se puede recurrir al trasplante de hígado.

En estos pacientes se puede coordinar el trasplante renal y el hepático si la función renal está significativamente deteriorada.

LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE EN LA INFANCIA O EN EL FETO

GENERALIDADES

La PQRAD habitualmente se manifiesta en la edad adulta (antes se denominaba poliquistosis del adulto).

Sin embargo la afectación existe en forma latente en los riñones de los niños portadores del gen mutado.

En algunos casos raros (y casi exclusivamente en casos con mutaciones en el gen *PKD1*), la aparición y desarrollo de los quistes puede ser tan precoz que dé lugar a manifestaciones clínicas en los niños, incluso en el neonato. Aunque lo habitual es que la enfermedad se diagnostique mediante la realización de una ecografía incluso durante la gestación, antes de que aparezca ningún síntoma.

La situación clínica será distinta en función de:

- Cómo se haya diagnosticado la enfermedad, si por una ecografía de rutina o por manifestaciones renales.
- Cuándo se descubra, si en la infancia, en el neonato o en el embarazo.

Una vez confirmado el diagnóstico de PQRAD, el control ha de ser regular y prolongado, colaborando el pediatra o el médico de cabecera con un nefrólogo pediatra.

Problemas psicológicos asociados a la enfermedad

La angustia por el futuro, debida al conocimiento de la PQRAD que tienen las familias afectas, puede provocar situaciones emocionales o cuando menos una gran ansiedad cuando el paciente es un niño. Dar una información adecuada a los padres e incluso al niño sobre la evolución y manifestaciones que puede dar la PQRAD durante la infancia y la adolescencia y sobre los avances en cuanto a su seguimiento y manejo pueden ser de gran ayuda.

Ya en la adolescencia es importante repetir toda esa información facilitada a los padres, de modo que el adolescente se haga poco a poco responsable de si mismo. En los momentos difíciles puede ser de ayuda la colaboración de un psicólogo.

La transición del seguimiento pediátrico al seguimiento por nefrólogos de adultos deberá prepararse adecuadamente.

DIAGNÓSTICO DE PQRAD EN UN NIÑO

El niño con manifestaciones renales

¿CUÁLES SON LOS INDICIOS PARA DETECTAR LA PQRAD?

Las primeras manifestaciones renales aparecen en general a partir de los 10 años.

Los quistes renales pueden a veces causar hematurias, dolores abdominales o lumbares, infecciones urinarias y cálculos.

El síntoma más frecuente suele ser la hipertensión arterial que se hace manifiesta en un contexto de dolores de cabeza o de una revisión médica.

A veces se puede detectar una leve proteinuria.

EL SEGUIMIENTO DEL NIÑO CON PQRAD

La alimentación

Ha de ser normal, pero evitando un exceso de sal y de proteínas.

La presión arterial

Si no hay hipertensión arterial en el momento del diagnóstico, se deberá realizar un control de presión arterial[1] anual para:

- Realizar un diagnóstico precoz de la hipertensión.
- Iniciar lo antes posible un tratamiento antihipertensivo manteniendo la presión arterial dentro de los valores normales para la edad.

Como en el caso del adulto, el tratamiento antihipertensivo se basa en los IECA o ARA II, adaptando la dosis a la edad del niño.

La función[2] renal

Habitualmente es normal hasta la edad adulta. Se ha de controlar regularmente cada dos años.

---

1 La presión arterial se ha de medir con un brazalete adecuado al tamaño del brazo del niño.

2 La función renal se puede evaluar a partir del análisis de creatinina en sangre y utilizando una fórmula específica para la edad infantil.

El volumen renal

No suele ser necesario su determinación en edad pediátrica. Se evalúa mediante ecografía. La periodicidad en su realización depende del volumen de los quistes; habitualmente, una ecografía cada dos o tres años acostumbra a ser suficiente.

Tratamientos para el dolor, episodios de hematuria, cálculos e infecciones de orina.

Son los mismos que para los adultos, pero adaptados a la edad infantil.

La afectación extrarrenal

No es habitual observar quistes en otros órganos, particularmente en el hígado, durante la edad infantil. Su evaluación (mediante ecografía y resonancia) se realiza más comúnmente en niños de familias poliquísticas con importante afectación hepática.

La ruptura de un aneurisma cerebral es muy rara en la infancia. La búsqueda de aneurismas no se hace antes de los 18 años. Es aconsejable cuando hay historial de ruptura de aneurismas en la familia.

La vida cotidiana

Estos niños pueden hacer deporte, aunque es recomendable la práctica de deportes no excesivamente violentos.

UNA CONCLUSIÓN IMPORTANTE

Estos niños deben llevar una vida normal.

El niño sin manifestaciones renales

El diagnóstico de PQRAD puede llegar en el contexto de la realización de una ecografía por algún síntoma no relacionado con la enfermedad (p.e. algún dolor abdominal) o en el contexto de un cribado familiar sistemático.

Algunos estudios en los que se han realizado ecografías sistemáticas a todos los miembros de familias afectas por mutaciones en *PKD1* han mostrado en los riñones de estos niños sin manifestaciones renales, por lo menos 1 quiste:

- en el 50% de ellos a la edad de 10 años;
- y en un 70% a los 20 años.

En la forma *PKD2*, la detección de quistes antes de los 20 años es muy rara.

¿DEBEMOS REALIZAR SCREENING DE PQRAD EN UN NIÑO SIN SÍNTOMAS QUE PERTENECE A UNA FAMILIA AFECTADA?

En ausencia de un tratamiento específico para la PQRAD, hoy en día no parece tener mucho sentido realizar un *screening* a los niños en riesgo. Sin embargo, sí que es aconsejable realizar un control anual de la presión arterial.

La edad adecuada para realizar el despistaje no está bien establecida: ¿no antes de los 18 años?, ¿entre los 15 y los 16 según las circunstancias?

En ausencia de quistes no tiene sentido repetir la ecografía cada año y sería suficiente la realización de una ecografía cada 5 años. La realización de una resonancia magnética antes que un escáner, que comporta irradiación, se reservará para situaciones concretas (por ejemplo, en caso de duda del diagnóstico de PQRAD en la familia).

Por otro lado, es habitual el caso de adolescentes e incluso adultos jóvenes que no quieren saber si son afectos y que rechazan la realización de una ecografía.

UNA CONCLUSIÓN IMPORTANTE

El hecho de que la afectación se diagnostique en la infancia, sobre todo si el diagnóstico se ha realizado en el contexto de un screening familiar no significa que la PQRAD vaya a evolucionar de manera más rápida hacia la insuficiencia renal que si el diagnóstico se hubiera realizado en la edad adulta.

CUANDO LA PQRAD SE DESCUBRE EN EL FETO

¿QUÉ APORTA LA ECOGRAFÍA PRENATAL?

Una ecografía prenatal permite estudiar los riñones, los uréteres y la vejiga (que son normales en la PQRAD).

También permite valorar el volumen de los riñones (que puede estar aumentado o muy aumentado en el caso de PQRAD), el aspecto fisiológicamente diferente del córtex y de la médula, la existencia o no de una hiperecogenicidad (un aspecto muy denso, «muy blanco» de los riñones) y/o quistes (muy raros en el feto). La ecografía también permite valorar la cantidad de líquido amniótico, reflejo de la cantidad de orina emitida por el feto y en consecuencia de la función de sus riñones.

También permite el estudio de otros órganos, incluido el hígado.

Las ecografías sucesivas permitirán apreciar la evolución de cada uno de estos hallazgos a lo largo del embarazo.

En la PQRAD las anomalías ecográficas no suelen aparecer hasta el final del segundo trimestre y podemos encontrarnos con dos situaciones en función de si la enfermedad es conocida o no en la familia.

SE CONOCE EL DIAGNÓSTICO DE PQRAD EN LA FAMILIA

Gracias a los avances en la ecografía, cada vez es más frecuente que el aspecto hiperecogénico de los riñones se descubra en la segunda o tercera ecografía prenatal de un feto cuyo padre o madre es portador de una mutación.

Sin embargo la ausencia de anormalidades ecográficas antes o incluso después del nacimiento en el seno de una familia afecta, no garantiza que el niño no esté afectado. Como se ha apuntado anteriormente, la mitad de los niños portadores de una mutación pueden tener una ecografía normal a los 10 años.

NO SE CONOCE EL DIAGNÓSTICO DE PQRAD EN LA FAMILIA

En ocasiones, los padres todavía jóvenes de menos de 30 años y portadores de una mutación, no son conocedores de su afectación. En este caso, ante el hallazgo de riñones grandes e hiperecogénicos en el feto, lleva a la realización de ecografías a los padres e incluso a los abuelos, lo que permite el diagnóstico de la enfermedad quística en la familia.

¿Cuál es la evolución de la PQRAD?

Hay varias posibilidades.

LA ENFERMEDAD RENAL NO ES SEVERA

Después del embarazo y el parto, que son normales, el bebé no suele presentar síntomas.

La ecografía, a menudo prácticamente normal al nacimiento, pone de manifiesto la presencia de pequeños quistes que crecerán con el paso de los años.

Todavía no se conoce bien el pronóstico en esta situación, aunque algunos estudios han mostrado que el riesgo de desarrollar una insuficiencia renal antes de la edad adulta en los niños sin síntomas es prácticamente nula.

Pero como ya hemos visto, la hipertensión arterial puede ser el primer signo clínico de la afectación. Por ello se ha de controlar regularmente la presión arterial, para poder tratarla lo más pronto posible si fuera necesario.

EL BEBÉ PRESENTA MANIFESTACIONES DE PQRAD

Es raro que la PQRAD se desarrolle de forma muy precoz.

En este caso el niño nace con los riñones aumentados de tamaño, incluso palpables. La ecografía puede mostrar los riñones llenos de pequeños quistes, que les dan un aspecto muy denso. No se ven habitualmente quistes grandes como en los adultos.

El bebé puede presentar manifestaciones respiratorias severas que obliguen su ingreso en cuidados intensivos. Estos cuidados intensivos permiten salvar la vida de niños que antes morían por insuficiencia respiratoria.

La hipertensión arterial es frecuente y habitualmente se controla adecuadamente mediante fármacos antihipertensivos. Puede haber una insuficiencia renal moderada, pero lo más habitual es que la función renal sea normal durante la infancia y la adolescencia.

SI LA SITUACIÓN ES MUY GRAVE

En ocasiones excepcionales, cuando en la ecografía se advierten unos riñones extremadamente voluminosos, hiperecogénicos y una reducción importante del líquido amniótico, que indica una insuficiencia renal grave, es posible que se sugiera la interrupción tardía del embarazo ya que el bebé será incapaz de sobrevivir sin técnicas de asistencia respiratoria y renal.

Ante el temor de que se pueda repetir esta forma muy grave y de diagnóstico precoz de la PQRAD en un embarazo posterior, los padres pueden optar por un diagnóstico prenatal y una interrupción más precoz en el siguiente embarazo en el caso de que se detecte la presencia de la mutación.

Casi todas estas formas graves son debidas a mutaciones del gen *PKD1* (Ver capítulo *Investigación clínica y experimental*, párrafo *¿Cómo se se forma un quiste?* Pág. 110). Las formas precoces ligadas a mutaciones del *PKD2* son excepcionales.

¿ES SIEMPRE SEGURO EL DIAGNÓSTICO DE PQRAD?

La detección de quistes en uno de los padres sugiere el diagnóstico de PQRAD. Ahora bien, la ausencia de quistes en los padres no excluye el diagnóstico de PQRAD, ya que existe la posibilidad de mutación *ex novo* del gen *PKD1* o *PKD2*.

Cuando no existe el diagnóstico de PQRAD en la familia, las anomalías renales que se detecten en un niño o en el feto pueden a veces confundir el diagnóstico con el de otras afectaciones que se manifiestan con riñones aumentados e hiperecogénicos.

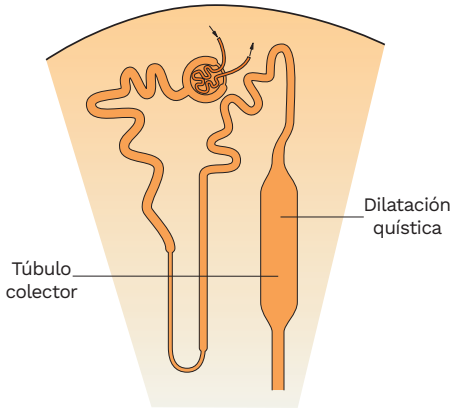
¿QUÉ OTROS DIAGNÓSTICOS PUEDEN SER?

El aspecto ecográfico de los riñones aumentados hiperecogénicos se pueden observar en las enfermedades renales de origen genético (ver capítulo *Las otras enfermedades renales hereditarias asociadas a quistes renales bilaterales*. Pág. 121).

La poliquistosis renal autosómica recesiva debida a una mutación del gen *PKDH1*

Los padres no presentan ninguna anomalía clínica, pero ambos son portadores sanos de una mutación del gen *PKDH1*. La afectación aparece en el hijo al recibir la mutación de ambos padres.

Es, casi siempre, una enfermedad infantil, que se manifiesta en la etapa fetal o tras el parto. Se caracteriza por la afectación del riñón y del hígado, pero con lesiones distintas a las de la PQRAD. En los riñones, los quistes se desarrollan en una sola porción del túbulo, en la parte terminal del túbulo colector. No se desarrollan quistes en el hígado pero sí dilatación de las vías biliares intrahepáticas.



La dilatación quística del túbulo colector es bastante diferente a la de los quistes de la PQRAD.

Enfermedades ligadas a la mutación HNF-1β

Producen una gran variedad de anomalías renales, entre ellas los quistes. También se ha visto que son una causa frecuente de los riñones aumentados hiperecogénicos que se detectan durante el embarazo y el hecho de que sea una afectación con trasmisión dominante, hará que se puedan encontrar también

quistes en los riñones de uno de los padres, lo que puede conducir a un diagnóstico erróneo de PQRAD.

CONCLUSIÓN

Se han de estudiar con mucho cuidado los antecedentes familiares, la existencia de anomalías en órganos diferentes al riñón y el modo de trasmisión en la familia. Los exámenes con técnicas de imagen (como la ecografía, la resonancia o el escáner en casos dudosos) permiten un diagnóstico temprano (antes de otro embarazo) en la mayoría de casos.

El diagnóstico definitivo solo se puede establecer mediante un análisis genético.

LOS TRATAMIENTOS EN EL FUTURO

Como se ha explicado en el capítulo anterior, se están realizando actualmente ensayos clínicos cuyo objetivo es retrasar el crecimiento de los quistes en la edad adulta.

La aplicación de estos tratamientos en la infancia será la siguiente etapa, teniendo en cuenta que se emplearían durante el periodo crítico del crecimiento y desarrollo y que habrá que estar muy atentos también a los efectos secundarios de unos fármacos que deberán administrarse durante periodos de tiempo muy prolongados.

INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL Y CLÍNICA. AVANCES EN EL TRATAMIENTO

Para poder tratar una enfermedad es preciso entender que es lo que falla. Entender la avería es indispensable para una reparación eficaz. Es por eso, que la investigación científica y médica –que busca entender—precede a los avances en los tratamientos. Este es el principio que guía los avances en medicina y que se aplica a la PQRAD.

Hace 30 años, en 1985, ignorábamos casi todos los mecanismos de la PQRAD y en una generación se han hecho avances muy importantes. Pero todavía estamos muy lejos de comprender el conjunto de sus mecanismos, que son como un gigantesco puzle, del que se han resuelto algunas partes.

Tras muchos años con numerosos trabajos dedicados a las poliquistinas 1 y 2, el rol de la proteína glucosidasa II alfa, codificada por el gen GANAB (descubierto en 2016), comienza a plantearse.

Este capítulo explica algunos de los progresos que se han logrado, particularmente aquellos que dan base a los tratamientos que se están investigando para la PQRAD. Los ensayos terapéuticos que tratan de frenar el crecimiento de los quistes han comenzado realmente durante 2007 y los primeros resultados tangibles aparecieron en 2012.

Hay una esperanza, aunque el camino por recorrer es todavía largo.

Recordemos algunos datos observados en la PQRAD:

- En los túbulos de un 10% de las nefronas se desarrollan uno o más quistes en una edad temprana.
- El crecimiento de los quistes es lento y a lo largo de toda la vida.
- Estos quistes se desarrollan en la pared no rectilínea del túbulo.
- A partir de cierto tamaño, el quiste pierde habitualmente su conexión con el túbulo donde se generó.

¿Cómo se forman los quistes?

COMPRENDER MEJOR, PARA TRATAR MEJOR

Los quistes son los responsables del aumento de tamaño de los riñones a lo largo de la vida, y de las complicaciones renales de la PQRAD, incluidas la hipertensión arterial y la insuficiencia renal.

Comprender el mecanismo de la formación y crecimiento de los quistes ha de servir para evitar o limitar su crecimiento y, en consecuencia, las complicaciones asociadas.

¿CÓMO EXPLICAR QUE LOS QUISTES SOLO SE DESARROLLAN A PARTIR DE UNAS POCAS NEFRONAS?

Como todas las otras células del cuerpo, las células que recubren los quistes tienen una mutación germinal del gen *PKD1*, *PKD2* o *GANAB*, heredado de uno de los padres.

Por sí sola, esta mutación germinal, incluso si es severa (provocando la ausencia de fabricación de policistina 1 o policistina 2), no es suficiente para explicar la formación de un quiste. De hecho, se ha demostrado que con un 50% de policistina intacta (la que se hereda del otro padre) es suficiente para asegurar el funcionamiento celular normal.

Y, sin embargo, del 1 al 10% de las nefronas serán el soporte de un quiste en los pacientes. ¿Cuál es el hecho necesario para desencadenar la cistogénesis? ¿Por qué la cistogénesis afecta solo a unas pocas nefronas, cuando todas las células tienen una mutación germinal? ¿Por qué aparecen de forma escalonada a lo largo de la vida?

Diversos equipos de investigadores han dado varias explicaciones, en particular la «teoría del segundo golpe» (o «*two-hit theory*»).

El primer golpe genético

Como se ha observado en algunos cánceres, en algunas células tubulares habría una segunda mutación (una mutación somática) que afecta al alelo normal de la PQRAD heredado del progenitor no afectado.

La relativa inestabilidad de estos genes (especialmente el gen *PKD1*) y la exposición particular del riñón y el hígado a «mutágenos» explicaría la concentración de quistes en estos dos órganos.

La desaparición completa de la policistina funcional, consecuencia de esta doble mutación, transformará profundamente la célula:

- se multiplica rápidamente, de ahí el nacimiento de un divertículo que generará el quiste,

- se desarrollará en un eje que no es el correcto (ver párrafo *La polaridad planar*. Pág. 112).

Después, el quiste se llenará gradualmente de líquido.

A estas anomalías les seguirán lesiones inflamatorias y cicatrices alrededor del quiste.

Sin embargo, no se ha encontrado una mutación somática adicional en todos los quistes de los pacientes.

¿Puede el segundo golpe ser de origen no genético?

Los estudios en modelos animales (ratones) han demostrado que, con una producción de policistina por debajo del 40% de la normal, se inician cambios que llevarán progresivamente a la formación y posterior crecimiento de un quiste.

Otros acontecimientos, no necesariamente una mutación somática, podrían disminuir el nivel de policistina funcional por debajo del nivel crítico.

Este segundo golpe «no genético» podría deberse a una agresión celular:

- causada por una inflamación o una isquemia;
- o resultante de la propagación gradual, a partir de un quiste ya existente, de factores de proliferación y secreción que confieran a las células tubulares vecinas el carácter de célula quística.

La diversidad de mecanismos en un mismo individuo explicaría la heterogeneidad de los quistes de un riñón a otro y de una zona del riñón a otra, y el fenómeno de la propagación por zonas y su agrupación ocasional en racimos.

Excepción a la teoría del segundo golpe

Sin duda, la teoría del segundo golpe no interviene en las formas infantiles severas en las que se ha observado:

- una mutación, que proviene del progenitor con la PQRAD,
- y otra variante, procedente del progenitor no afectado, a quien no le ha generado ni un quiste, menos severa.

Pero juntas, reducen la "dosis" de policistina a una tasa inferior al 40%.

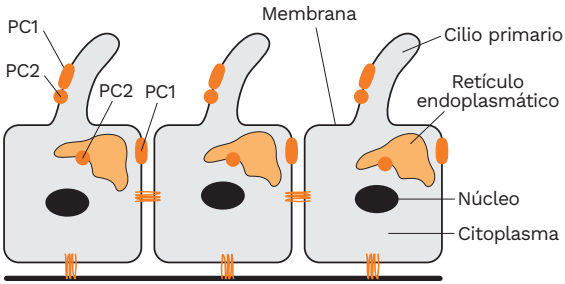
¿Cómo se forma un quiste?

UNA ESTRUCTURA SINGULAR, EL CILIO PRIMARIO

Los genes *PKD1* y *PKD2* codifican para dos proteínas, la policistina 1 y la policistina 2 respectivamente.

Acabada su fabricación, ambas proteínas tratan de situarse en la membrana de la célula. Su inserción en la membrana no es al azar, se sitúa en lugares muy precisos aunque variados.

Las policistinas 1 y 2 se localizan de forma preferente en un lugar muy particular de las células tubulares, en el cilio primario[1]. Se trata de un tipo de excrecencia, una antena que surge de la membrana de la célula y que se parece a un pelo. Estos cilios, presentes en la superficie de cada célula del túbulo, están en contacto directo con la orina.



Localización de las policistinas en las células tubulares. La policistina 1 (PC1) y la policistina 2(PC2) están presentes en la superficie del cilio primario. La policistina 1 también está en los lugares de unión entre las células tubulares. La policistina 2 también se encuentra en la membrana de una estructura denominada retículo endoplasmático que sirve de depósito para el calcio.

Los primeros datos sobre la proteína Glucosidasa II alfa, codificada por el gen *GANAB*, indican que juega un papel en la maduración y localización ciliar de las policistinas.

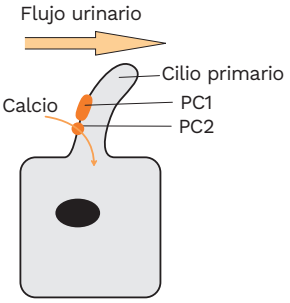
1 La primera década del siglo XXI ha estado marcada por la entrada de este nuevo actor en la comprensión de los mecanismos de formación de los quistes renales. Los cilios primarios son estructuras celulares conocidas hace más de 100 años del que se creía que era un vestigio sin función.

Dos observaciones

- En este cilio primario también se localizan otras proteínas implicadas en enfermedades renales quísticas diferentes de la PQRAD.
- Los cilios primarios también están presentes en la superficie de los colangioncitos, las células hepáticas que recubren los canales biliares en contacto con la bilis.

¿CUÁL ES EL PAPEL DE LAS POLIQUISTINAS EN EL CILIO PRIMARIO?

Algunos estudios experimentales sugieren que su función sería la de transformar una señal mecánica, es decir, trasforma el movimiento de la orina por el conducto, detectado por la ondulación del cilio, en una señal bioquímica, un flujo de calcio que se transmite al núcleo de la célula.



La policistina 2 es un poro que puede dejar pasar el calcio. La policistina 1 es sensible al flujo de orina que pasa por el túbulo y trasmite una señal a la policistina 2 que deja entrar el calcio en la célula.

UNA PRIMERA HIPÓTESIS: LA INTERRUPCIÓN DE SEÑAL

La primera hipótesis que propuso una explicación de los quistes fue la de la teoría de la «interrupción de señal»:

- En una situación normal la orina circula; el cilio primario trasmite, vía las policistinas, una «corriente de calcio» al núcleo de la célula; la célula «tranquilizada» por esta señal cálcica permanece inactiva.
- En el caso de la PQRAD, ya que la tasa de policistina baja por debajo del 40%, la célula tubular se trasforma: tiende a reproducirse más, perdiendo su relación habitual con las células vecinas.

UNA HIPÓTESIS MÁS RECIENTE: LA POLARIDAD PLANAR

Recientemente se ha planteado la hipótesis de la polaridad planar.

- Durante el desarrollo normal del riñón, la orientación del cilio primario que está curvado en el sentido de la circulación de la orina, podría indicar a las células el eje[2] por el cual deberían dividirse, es decir, la dirección del tubo renal.
- En el caso de la poliquistosis, un defecto en la inclinación del cilio primario (debido a una anomalía en las policistinas) podría «confundir» a las células, haciendo que se dividan de una forma desordenada, siguiendo ejes diferentes, conduciendo a la formación del quiste.

Con independencia de cuál sea la señal inicial que provenga del cilio, el desciframeinto de las vías que van de la mutación del gen al nacimiento y origen de los quistes está permitiendo concebir nuevos tratamientos que «corten» estas vías.

Un objetivo directo de tratamiento: la «terapia ciliar»

Las dos teorías antes expuestas destacan la importancia del cilio primario. Es tentador pensar que, en un futuro lejano, la terapia génica permitirá restablecer en la superficie de los cilios primarios una «actividad de las poliquistinas» suficiente. Esta vía de investigación, simple y «directa», es por ahora futurista, ya que la mayoría de los equipos de investigación se dedican a los objetivos indirectos.

Los objetivos de tratamiento «indirecto»

Si bien la causa de la PQRAD, la mutación de los genes *PKD1 y PKD2*, no es tratable, sus consecuencias si pueden serlo. Se sabe, por ejemplo, que en respuesta a las anomalías en la función de las poliquistinas, las células del túbulo tienen tendencia a multiplicarse. Proliferan mucho más que las células no afectadas. Esta proliferación necesita una maquinaria compleja dentro de la célula. Una cascada de interacciones entre proteínas al que se le da el nombre de «vías de señalización». Estas vías de señalización han sido descritas en células aisladas (in vitro), posteriormente, se han probado medicamentos en animales que se oponen al proceso, y, finalmente, algunos de esos medicamentos están actualmente en fase de estudio clínico en humanos.

2 La división celular permite obtener dos células a partir de una. Es un proceso capital. Es muy importante que la división celular se realice de una forma ordenada, tanto a nivel celular como al nivel del órgano. Para que el túbulo renal conserve su arquitectura, es indispensable que las células se dividan todas siguiendo el mismo eje, de adelante hacia atrás, por ejemplo. Si una célula comienza a dividirse siguiendo otro eje, de derecha hacia izquierda, por ejemplo, esto entrañará una «debilidad» en el túbulo, responsable de la aparición de un quiste.

Fase in vitro

Varios equipos de investigación han averiguado que ciertas vías de señalización funcionan de forma excesiva dentro de las células que forman la pared del quiste.

En animales

Tras más de 30 años tratando de entender los mecanismos de la PQRAD, se han desarrollado modelos animales de poliquistosis renal. Estos modelos han sido seleccionados cuidadosamente por su parecido con la enfermedad humana. Desde el comienzo de la década del 2000 se ha observado que en los animales (ratas y ratones) afectados por la poliquistosis renal, las sustancias que bloquean las vías de señalización impiden la formación y el crecimiento de los quistes.

En humanos

Pasar de la rata o del ratón al hombre no es siempre un avance. El éxito limitado en humanos, o el fracaso, de tratamientos completamente efectivos en animales de laboratorio, se debe a varias razones:

- el tipo de enfermedad quística: existe una amplia variedad de modelos animales de enfermedad poliquística, ninguno de los cuales es la copia perfecta de la PQRAD;
- el momento de inicio del tratamiento, a menudo mucho más tardío en los humanos;
- la dosis utilizada por kilogramo de peso, a menudo más baja en humanos.

Expuestas estas reservas, los resultados alentadores obtenidos en laboratorio permitieron en 2007 comenzar los ensayos clínicos para probar en humanos la eficacia y tolerancia de tres tipos de productos activos en animales.

Después de los ensayos de fase I y II, se realizaron ensayos de fase III[3] que fueron publicados a partir de 2010. Los ensayos en fase III en el desarrollo de un medicamento nuevo tienen por objetivo demostrar que el fármaco es más eficaz que el placebo. La comparación se hace «a doble ciego», ni el paciente ni el médico saben si el producto suministrado es el medicamento o el placebo (se determina por sorteo al inicio del estudio) (Ver anexos).

¿Qué se compara en la PQRAD?

Se evalúa básicamente el volumen renal y la evolución de la función renal a lo largo de todo el ensayo terapéutico.

3 No se puede iniciar un ensayo terapéutico sin la aprobación de la autoridad competente del país o países donde se lleve a cabo.

¿Cómo se evalúan los resultados?

Se declarará el ensayo positivo si los medicamentos reducen o bloquean el crecimiento de los quistes y, por tanto, el crecimiento del volumen renal y/o hepático, y estabilizan la función renal. Disponemos ahora de resultados obtenidos con tres tipos diferentes de medicamentos.

LOS INHIBIDORES DE MTOR[4]

La mTOR es una proteína presente en el interior de la célula que tiene una gran importancia, ya que si está activa favorece el crecimiento y la división celular.

Normalmente

La actividad de mTOR está perfectamente regulada por el organismo. Parte de este control lo efectúan las policistinas. Si estas (y/o la actividad del cilio primario) funcionan correctamente, no se detecta actividad mTOR en las células de los túbulos renales.

EN LA PQRAD

Por el contrario, mTOR está anormalmente activo en estas mismas células. Esta constatación ha sugerido la idea de buscar sustancias que inhiban su acción, como el sirolimus o el everolimus[5]. En los modelos animales afectados por la poliquistosis, se demostró que las moléculas que disminuyen (inhiben) la acción del mTOR eran capaces de frenar el crecimiento de los quistes y de prevenir la aparición de la insuficiencia renal.

Resultado de los ensayos sirolimus y everolimus

Estos son los resultados de los dos ensayos principales, publicados en 2010:

- 100 pacientes con la función renal preservada que recibieron o bien una pequeña dosis de sirolimus[6] (2 miligramos por día), o un placebo: el crecimiento del volumen renal no se ralentizó en los pacientes que recibieron tratamiento durante 18 meses.
- 433 pacientes con una función renal por debajo de lo normal o moderadamente deficitaria, que recibieron la dosis de everolimus[7] habitual en los trasplantes, o bien un placebo: el crecimiento del volumen renal se ralentizó ligeramente al cabo de un año entre los pacientes que recibieron el tratamiento: pero no difirió del grupo de control al cabo de dos años, sin ralentizarse el declive de la función renal. Se observó también que un tercio de los pacientes abandonaron el tratamiento por la aparición de efectos secundarios (aftas, edemas, infecciones).

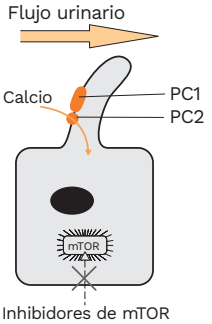
4 mTOR: abreviatura de mamalian target of rapamicine, es decir diana de la rapamicina en los mamíferos.

5 Son utilizados en trasplantes de órganos por su efecto inmunosupresor y en algunos cánceres para combatir la proliferación celular.

6 Rapamune®

7 Certican®

- Estos resultados decepcionantes pudieron deberse a:
- Que para el primer ensayo la dosis de *sirolimus* fue muy débil; pero en el segundo una dosis más elevada generó efectos secundarios.
- Que para el segundo ensayo, el estadio de la afectación renal estaba muy avanzado. Esta vía de investigación no se ha abandonado: se ha orientado hacia medicamentos análogos, los «rapalogos», más activos para el riñón y menos en otros órganos.



La actividad de mTOR es frenada por sustancias inhibidoras.

2. LOS INHIBIDORES DEL AMP CÍCLICO

Varios investigadores han señalado que a lo largo de la poliquistosis las células del túbulo renal acumulan el AMP cíclico. Se trata de un mensajero (un intermediario entre la entrada de calcio y la activación de la multiplicación de las células que limitan el quiste) que estimula la vía de señalización en cuestión.

¿Se podría tratar la poliquistosis reduciendo la concentración del AMP cíclico en las células tubulares del riñón?

Para disminuir el contenido en AMP cíclico se puede actuar de diferentes formas, ya sea estimulando los receptores de la somatostatina (estos son los «agonistas»), o bloqueando los receptores de la vasopresina (estos son los «antagonistas»).

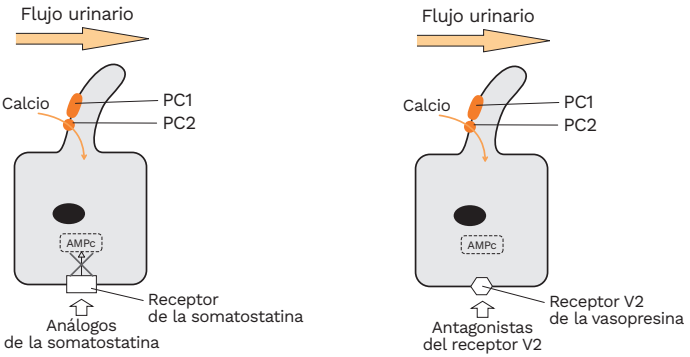
La somatostatina y la vasopresina son dos hormonas que circulan por la sangre y se fijan sobre receptores. Un receptor es como un cerrojo localizado en la membrana de la célula, que reconoce específicamente una hormona. Fijándose como una llave en una cerradura, la hormona modifica el comportamiento de la célula actuando sobre una vía de señalización intracelular.

- Sabiendo que la somatostatina frena la producción del AMP cíclico, se deduce que estimulándola se frenará esta producción.
- Por contra, si la vasopresina estimula la producción del AMP cíclico, se deduce que deteniéndola también se frenará esta producción.

En ambas situaciones, la información transmitida por la acción sobre el receptor supone una reducción de la cantidad de AMP cíclico dentro de la célula. Los análogos de la somatostatina y los antagonistas del receptor V2 de la vasopresina han sido probados con éxito en los modelos experimentales de poliquistosis renal.

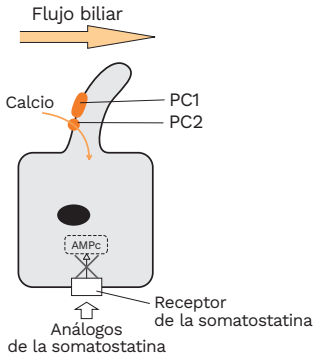
Algunas precisiones

- Los receptores V2 de la vasopresina solo están activos en las células renales provistas de receptor V2. Por tanto, un inhibidor de estos receptores (el tolvaptán) tan solo es eficaz en los quistes renales.
- El receptor de la somatostatina está presente y activo en las células renales y hepáticas. El producto que las estimula, un análogo de la somatostatina, lanreotide u octreotide[8], es tanto o más eficaz en los quistes hepáticos que en los renales.



En las células de los túbulos del riñón, la acumulación de AMP cíclico (AMPc) se puede frenar, ya sea mediante los análogos de la somatostatina (dibujo de la izquierda) o por los antagonistas del receptor V2 de la vasopresina (dibujo de la derecha).

8 Somatuline®LP y Sandostatine®LP.



En los colangiocitos, la acumulación de AMP cíclico se frena mediante los análogos de la somatostatina.

Resultados del ensayo Tolvaptan (TEMPO)

Este fue un ensayo clínico a gran escala en relación a un antagonista del receptor de vasopresina V2, el Tolvaptan.

Más de 1400 pacientes, de 18 a 50 años de edad, con la función renal preservada y un volumen renal total superior a 750 mililitros, participaron en este ensayo durante 3 años.

El resultado principal es el siguiente: en comparación con el placebo, el Tolvaptan:

- retrasa el crecimiento del volumen renal en un 48% (+ 2,8% en un año, contra + 5,5% si se usa el placebo);
- reduce ligeramente el declive de la función renal en un 26%.

Sin ser tan espectacular como en modelos animales, este resultado es alentador. Si la eficacia del fármaco se mantiene a lo largo del tiempo, se ha calculado que, si se toma diariamente durante 20 años, permitiría retrasar la edad de entrada en terapia renal sustitutiva en más de 6 años.

Otros beneficios de Tolvaptan

Junto con la ralentización del crecimiento de los riñones, los pacientes tienen menos episodios de hematuria y dolor renal agudo.

Pero su mayor desventaja

Este medicamento, por su naturaleza, evita que la vasopresina ejerza su función fisiológica de concentrar la orina. Provoca un gran aumento en el flujo de la

orina, que puede alcanzar de 3 a 6 litros por día, con una sensación de sed y un aumento en la frecuencia de micción.

Este inconveniente hace abandonar el tratamiento a un 20% de los pacientes.

Toxicidad

El Tolvaptan causa, en algunos pacientes, una hepatitis farmacológica que ha justificado la interrupción definitiva del tratamiento en un 1 a 2% de las personas tratadas. Es necesario el control exhaustivo de pruebas hepáticas una vez al mes durante 18 meses.

Actualmente

El Tolvaptan ya ha sido aprobado en Japón, Canadá, Corea del Sur, Gran Bretaña, Suiza y otros países. Su uso está restringido a pacientes adultos con una tasa de filtración glomerular superior a 30 ml/min/1,73m2, riñones aumentados de tamaño, signos de disminución rápida de la función renal y/o manifestaciones clínicas (dolor, infecciones intraquísticas, hematuria macroscópica).

La dosis se divide en dos tomas al día, una por la mañana y la segunda 8 horas después. Inicialmente se prescriben dosis bajas y su aumento es progresivo según la tolerancia. El paciente debe ser consciente de la importancia de beber regularmente y de manera suficiente, lo que requiere un acceso fácil al agua (que nunca debe descuidarse, por ejemplo, en los viajes). El tratamiento se detendrá o disminuirá en caso de deshidratación. Los diuréticos, habitualmente prescritos previamente para tratar la hipertensión, deben suspenderse y reemplazarse por otra clase de fármacos antihipertensivos.

Se han de tomar algunas precauciones dietéticas: poca sal y poca proteína.

El medicamento debe interrumpirse en caso de deseo de embarazo, por lo que es necesaria la utilización de métodos contraceptivos.

Resultados de los ensayos con análogos de la somatostatina

Los ensayos iniciales se realizaron, con un cierto éxito, en poliquistosis hepáticas severas, pero el resultado de un ensayo a mayor escala publicado a finales del 2018 ha resultado negativo.

Este es un resumen de los resultados publicados hasta 2015

PARA LA POLIQUISTOSIS HEPÁTICA GRAVE

En 30 pacientes con una poliquistosis hepática importante que recibieron lanreotide y en otros 30 pacientes que recibieron octreotide: el volumen del hígado

disminuyó, en promedio, de un 4 a un 5% después de un año (mientras continuaba creciendo en el grupo de control) y luego se estabilizó, con un seguimiento actual de 4 a 5 años.

Este tratamiento, que se administra mediante inyección intramuscular mensual profunda, a veces dolorosa, también causa flatulencia y diarrea. Debería reservarse a centros que tengan experiencia en el tratamiento quirúrgico de grandes hígados quísticos (ver capítulo *La afectación de otros órganos a parte de los riñones.* Pág. 58).

Un pequeño ensayo que comparaba el uso del lanreotide solo con el uso conjunto del lanreotide y el everolimus no mostró ninguna ventaja de esta combinación para el control del volumen hepático.

EN LA POLIQUISTOSIS RENAL

En 37 pacientes que recibieron octreotide durante 3 años, el crecimiento del volumen renal se ralentizó, en promedio, en un 50%, comparable con el Tolvaptan. El efecto es más claro (como para el Tolvaptan) durante el primer año de tratamiento. El efecto sobre la función renal aparece más allá del primer año, con una disminución del declive de la función renal del entorno del 50%.

El ensayo *Dipak* mostró resultados negativos por lo que de momento no se considera un fármaco efectivo en la PQRAD.

Perspectivas

Los ensayos clínicos aportan esperanzas. Hay que recordar que es obligatoria la notificación de todo ensayo en humanos susceptible de implicación clínica posterior. El número de pacientes y de centros de investigación que intervienen está definido y regulado previamente. Los detalles de los ensayos declarados en la PQRAD y su estado de avance están disponibles en la página web http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ADPKD.

¿CON QUÉ QUEDARSE DE ESTAS PRIMERAS PRUEBAS?

Está claro que los primeros tratamientos médicos, surgidos de los ensayos clínicos que hemos resumido, dan resultados alentadores, pero sin embargo son escasos, debido, por un lado, a su limitada eficacia y, por otro, a la frecuencia y molestias que ocasionan sus efectos secundarios.

Este último punto es importante cuando se trata de individuos jóvenes, sanos por lo demás, con la perspectiva de un tratamiento en principio de por vida.

Su costo es también bastante alto.

El aspecto más positivo de todo ello es que, indudablemente, se ha dado un paso decisivo en la dirección correcta, ya que, por primera vez, es posible influir en el curso de la enfermedad quística.

NUEVAS PISTAS

Diversos laboratorios farmacéuticos mantienen una intensa investigación sobre modelos animales. Se han desarrollado por lo menos seis otras moléculas que se están probando en estos modelos.

La investigación fundamental, centrada en los mecanismos celulares, persigue la elaboración de nuevas pistas sobre tratamientos. La comprensión de las vías de señalización ha permitido probar el efecto de muchas otras moléculas sobre el comportamiento celular (proliferación celular inflamatoria en el contorno del quiste, fibrosis), y sobre el crecimiento de los quistes, tanto in vitro como en vivo, con animales afectados de poliquistosis renal.

Es probable que, en los próximos años, si disponemos de varios tratamientos parcialmente eficaces, se pruebe su combinación, a la espera de obtener una mayor eficacia y menos inconvenientes.

¿CUÁNTO TIEMPO TARDARÁ EN HABER UN NUEVO MEDICAMENTO EN EL MERCADO?

De diez a quince años.
Suele ser el tiempo que transcurre entre el descubrimiento de una molécula diana (que se supone está implicada en la aparición de una enfermedad) y la identificación de sustancias que pueden influir en esta acción hasta la puesta a punto de un medicamento, después de sus ensayos en varias etapas y antes de su comercialización.

OTRAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS ASOCIADAS A QUISTES RENALES BILATERALES

Hay un gran número de enfermedades y síndromes que se caracterizan por la presencia de quistes múltiples en ambos riñones. Algunas son hereditarias, otras adquiridas como consecuencia de la exposición a un factor que facilita el desarrollo de los quistes (como, por ejemplo, la toma prolongada de litio, un medicamento empleado ampliamente en el tratamiento de algunas enfermedades psiquiátricas).

Entre las enfermedades hereditarias renales que predisponen a la aparición de quistes, algunas, como en la PQRAD, se caracterizan por la presencia de múltiples quistes en ambos riñones. Estas enfermedades son menos habituales que la PQRAD y se distinguen de ella por:

- La edad en que se suelen detectar los quistes renales.
- La forma de transmisión dentro de la familia.
- El tamaño y la localización de los quistes renales (superficiales o profundos).
- La afectación de otros órganos tanto en el paciente como en sus familiares.
- A través de un test genético adecuado.

Tener un diagnóstico preciso es muy importante, ya que el control y seguimiento difieren entre estas enfermedades.

Poliquistosis renal autosómica recesiva

Esta variedad de la poliquistosis se caracteriza, como su nombre indica, por la transmisión autosómica recesiva y por lesiones que afectan al riñón y al hígado:

- En el riñón, los quistes se desarrollan solo a expensas de la porción terminal de los túbulos colectores.
- En el hígado, no hay quistes, pero sí que puede haber dilatación de las vías biliares en el interior del hígado y lo que siempre hay es fibrosis hepática.

En la mayor parte de casos se trata de una enfermedad que se detecta en la infancia. De forma más rara se detecta en la adolescencia y excepcionalmente en la edad adulta. Es una enfermedad rara, que afecta a un niño de cada 40.000.

LA TRANSMISIÓN EN LAS FAMILIAS Y EL GEN IMPLICADO

Esta enfermedad, de transmisión autosómica recesiva, afecta a las niñas y a los niños. El gen causante es el *PKHD1*, que está localizado en el brazo corto del cromosoma 6. Codifica una proteína denominada poliductina (o fibroquistina) que interactúa con las policistinas 1 y 2 en los cilios primarios de las células de los túbulos renales y de los canales biliares.

LAS FORMAS PRECOCES

Actualmente, este trastorno se suele descubrir mediante una ecografía prenatal durante el segundo o tercer trimestre del embarazo. La ecografía muestra los riñones aumentados de tamaño e hiperecogénicos (muy densos ya que están llenos de quistes microscópicos). En ocasiones los riñones son enormes, comprimen los pulmones y producen muy poca orina (oligoamnios). En esta situación se suele recurrir a la interrupción del embarazo ya que el feto tiene pocas expectativas de sobrevivir al parto.

En casos menos graves, el líquido amniótico presenta una cantidad normal, prueba de un mejor funcionamiento renal. El bebé nace con una insuficiencia renal de grado variable. Lo normal es que sea muy moderada. El principal síntoma es la hipertensión arterial, en ocasiones muy severa. Los actuales antihipertensivos, bastante potentes, permiten tratarla eficazmente. Estos niños requieren de un seguimiento médico constante durante los primeros meses.

En la infancia, la insuficiencia renal suele ser moderada y no evoluciona hasta la adolescencia. Varios estudios han constatado que estos niños tienen un 60% de posibilidades de llegar a los 15 años sin necesidad de tratamiento de remplazo renal (diálisis o trasplante).

La afectación hepática no suele dar síntomas en la infancia y se descubre en ecografías o resonancias magnéticas. Una tercera parte de los casos pueden manifestar una ralentización de la circulación sanguínea a través del hígado (hipertensión portal) que puede complicarse con hemorragias digestivas o, de forma más rara, por la infección de las vías biliares (colangitis).

LAS FORMAS TARDÍAS

Se manifiestan por el aumento de tamaño de los riñones y por la hipertensión arterial. Es muy posible que se desarrolle una insuficiencia renal en la adolescencia o en la edad adulta.

Esclerosis tuberosa

Esta enfermedad se caracteriza por el desarrollo de tumores benignos que pueden afectar a diferentes órganos. La enfermedad se caracteriza por una gran

diversidad de manifestaciones clínicas con una evolución muy variable de un paciente a otro, incluso dentro de la misma familia, yendo de formas prácticamente no aparentes, limitadas a la piel, a formas más graves.

Se estima que afecta a una persona de cada 10.000.

LA TRASMISIÓN FAMILIAR Y LOS GENES

La trasmisión es autosómica dominante. Afecta a niños y niñas. Hay dos genes que pueden ser responsables del trastorno: el *TSC1* localizado en el cromosoma 9 y el *TSC2*, localizado en el 16, junto al gen *PKD1*. Ambos genes son «supresores de tumores», su función es la de impedir la aparición de tumores.

El *TSC1* dirige la producción de una proteína, la hamartina, y el *TSC2* controla producción de tuberina. La hamartina y la tuberina se han de asociar para estar activas. Si una de estas dos proteínas no está o es anormal, entonces el complejo hamartina-tuberina no se forma o queda inactivo, permitiendo la formación de tumores.

LA AFECTACIÓN RENAL

Varía de un individuo a otro. La afectación renal más frecuente consiste en tumores benignos llamados «angiomiolipomas», en razón de su triple composición, vascular (angio), muscular (mio), y de grasa (lipoma). Estos tumores son habitualmente múltiples y bilaterales. Los angiolipómas y los quistes múltiples pueden coexistir. La afectación quística de los riñones es más frecuente con la forma *TSC2*. De forma más rara, se observan quistes múltiples bilaterales superponibles a la PQRAD. Esto es debido a una deleción (supresión de una parte de un gen) que afecta a *TSC2* y *PKD1.*

Lo habitual es que el diagnóstico sea sencillo, ya que, en la edad adulta, el 95% de las personas afectadas presenten signos característicos. El diagnóstico puede ser menos claro en la infancia, ya que las manifestaciones son más discretas. Se la puede diagnosticar más fácilmente en los casos en que existen antecedentes familiares.

Enfermedad de von Hippel Lindau

Esta enfermedad se caracteriza por el desarrollo de tumores benignos y malignos en diferentes órganos (retina, cerebelo, tronco cerebral, médula espinal, riñones y glándula suprarrenal). Su incidencia es aproximadamente de una persona de cada 40.000.

SU TRASMISIÓN FAMILIAR Y EL GEN

La enfermedad se trasmite según el modelo autosómico dominante. Afecta tanto a niños como a niñas. Se debe a una mutación del gen supresor de tumores *VHL*, localizado en el cromosoma 3. La función de este gen es la de impedir la aparición de tumores. En los últimos años se han realizado importantes progresos en la comprensión de los mecanismos que producen la aparición de estos tumores. Estos hallazgos han abierto vías de desarrollo hacia nuevos tratamientos para esta enfermedad y para el cáncer renal no hereditario.

LA AFECTACIÓN RENAL

Esta afectación puede provocar ocasionalmente quistes renales de aspecto similar a los de la poliquistosis renal, pero en número más escaso. En muchos quistes son frecuentes los tumores, con la particularidad de ser habitualmente bilaterales y múltiples en el mismo riñón. El diagnóstico suele basarse en el historial familiar y en la presencia de una manifestación evidente (como un tumor en el sistema nervioso o en la retina). En la actualidad se realiza siempre la confirmación genética.

Enfermedades ligadas al gen *HNF-1β*

El factor *HNF-1β* (*hepatocyte nuclear factor-1 beta*) está codificado por el gen *TCF2* situado en el cromosoma 17. Esta proteína interviene en el desarrollo precoz de diferentes órganos: el hígado, los riñones, el aparato urinario y genital, el intestino y el páncreas.

Se desconoce aún su incidencia en la población general.

La trasmisión es autosómica dominante.

Las mutaciones del gen *TCF2* fueron ya descritas (en 2001) para pacientes adultos que presentan una afectación renal que se caracteriza a menudo por la presencia de quistes poco numerosos en los riñones y una diabetes aparecida antes de los 25 años (de donde proviene su nombre *maturity-onset diabetes of the Young o MODY*).

Posteriormente, a partir de 2006, se han hallado mutaciones del gen *TCF2* en niños que presentaban anomalías renales. Desde entonces la mutación de este gen se ha considerado como una de las causas a investigar cuando se localizan quistes en ambos riñones durante el embarazo o en la infancia. La presentación renal inicialmente descrita es la de riñones quísticos aumentados. Esta enfermedad debe también ser considerada en los casos de afectación renal asimétrica o en presencia de anomalías de desarrollo renal, del páncreas o de los órganos genitales.

Síndrome orofaciodigital de tipo 1

Este síndrome se caracteriza por un conjunto de anomalías en la boca («oro»), en la cara («facio») y en los dedos («digital»), eventualmente por una afectación quística en los riñones y, a veces, por una afectación del sistema nervioso. Es muy raro, con una prevalencia de uno cada 250.000 personas.

SU TRASMISIÓN FAMILIAR Y LOS GENES

Este síndrome está ligado al cromosoma X y se transmite según herencia ligada al cromosma X. Es letal entre los hombres, pero compatible con la vida y la reproducción entre las mujeres. Recientemente se ha implicado al gen *CXORF5*, localizado en el cromosoma X. El mecanismo por el cual esta anomalía genética conduce a la enfermedad renal sigue en estudio, pero ya ha quedado establecida la intervención del cilio primario.

LA AFECTACIÓN RENAL EN LAS MUJERES

Se trata de la presencia de quistes renales de tamaño variable que se parecen a los de la PQRAD, aunque los riñones no suelen adquirir el tamaño de los de la PQRAD. El diagnóstico surge por la presencia de las anomalías en la boca, la cara y los dedos de la paciente o de las mujeres de su familia.

ANEXOS

EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA Y SUS BLOQUEADORES

El sistema renina-angiotensina

El riñón produce renina.

Tal y como muestra el esquema de la siguiente página, la renina corta el angiotensinógeno (producido por el hígado) produciendo angiotensina I.

La angiotensina I se trasformará por sí misma en angiotensina II gracias a una enzima, la enzima de conversión de la angiotensina.

La angiotensina II actúa sobre los receptores, presentes en los riñones y en los vasos sanguíneos de todo el organismo, realizando un papel crucial en:

- La retención de sal (sodio) por parte de los riñones.
- El aumento de la presión arterial en el organismo.
- El aumento de la presión en los glomérulos.
- La producción de factores que intervienen en la inflamación y la fibrosis en los riñones.

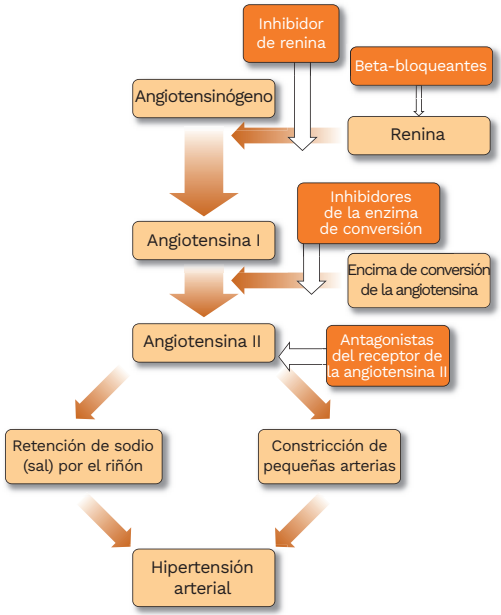
Todas estas acciones conllevan, a largo plazo, un efecto nefasto que se equilibra en parte gracias a la medicación que bloquea el sistema renina-angiotensina.

Los medicamentos que se oponen al sistema renina-angiotensina

En el esquema aparecen encuadrados los diferentes bloqueadores del sistema renina-angiotensina.

Estos bloqueadores bajan la presión arterial. Son los siguientes:

- Los betabloqueantes que se oponen a la liberación de la renina (y que son los menos eficaces).
- Un inhibidor de la renina que se opone a la acción de la renina liberada.
- Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (o IECA) que bloquean la acción de la enzima de conversión.
- Los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II o sartanes) que impiden que la angiotensina II se fije a sus receptores.



LOS ENSAYOS TERAPÉUTICOS (FASE III)

Los ensayos terapéuticos pueden conducirse de diversas formas según la sustancia que se estudie, la enfermedad que se trate o el objetivo del propio estudio. La elección de la metodología de trabajo es muy importante para poder asegurar la validez de los resultados. La organizan especialistas en metodología de ensayos clínicos.

¿CUÁLES SON LOS OBJETIVOS?

Un ensayo terapéutico trata de precisar los efectos de un medicamento sobre una población de pacientes afectados por una enfermedad determinada, en un estadio de evolución bien definido, seleccionados y controlados individualmente.
El ensayo permite:

- Establecer el efecto de un medicamento nuevo (o de un tratamiento nuevo).
- O comparar la eficacia de (y/o la tolerancia) de dos medicamentos ya conocidos por su eficacia individual, con el fin de determinar cuál es el mejor.
- El tratamiento evaluado puede ser:
- Un nuevo medicamento.

- Un medicamento ya conocido pero que no se había utilizado en esta enfermedad.
- O, de forma menos habitual, un medicamento antiguo, cuyo interés se ha de evaluar con los criterios científicos actuales.

¿CÓMO SE LLEGA A DEMOSTRAR LA EFICACIA?

La desaparición de un síntoma no es suficiente para demostrar la eficacia del medicamento. Una mejoría o una recuperación puede deberse a otras causas, como por ejemplo:

- A una evolución espontanea de la enfermedad.
- A la influencia de un factor externo al medicamento.
- Al efecto placebo, un efecto psicológico favorable que puede hacer desaparecer algunos síntomas o hacerlos pasar a un segundo plano.

DE DONDE PROVIENE EL INTERÉS POR EL DENOMINADO GRUPO DE «CONTROL»

Ensayo prospectivo, comparativo, controlado, randomizado, en doble ciego.

Se trata del procedimiento más capaz para poner en evidencia la eficacia de una terapia.

¿Qué quiere decir ensayo controlado?

Es un ensayo en el que el medicamento experimental se compara, o bien con un placebo, o bien con otro medicamento de eficacia conocida denominado «de referencia».

¿Qué quiere decir ensayo randomizado?

Randomizado proviene del inglés "random", palabra que significa azar.

Un estudio randomizado es un estudio en el cual los participantes se reparten en diferentes grupos por "sorteo". Por ejemplo, un grupo tomará el medicamento A, otro grupo tomará el medicamento B y otro grupo no tomará ni A ni B, sino un placebo.

Este "sorteo" se hace por dos razones:

- Da las mismas posibilidades a cada paciente de ser tratado con A, B o con placebo.
- Permite asegurar que los grupos estarán compuestos de forma comparable (el mismo reparto en función del sexo, la edad, el avance de la enfermedad y otros diversos factores que pueden afectar al resultado como la presencia de una diabetes, de hipertensión arterial, de anomalías en el riñón o en el hígado, etc.).

Este "sorteo" es muy sofisticado y se realiza mediante programas informáticos. Es independiente del médico, el cual no puede variar nada.

¿Qué quiere decir ensayo a doble ciego?

Significa que ni el paciente ni el médico que le controla saben si el paciente toma A, B o placebo.

¿Por qué? Porque, igual que el paciente, el médico puede realizar una valoración equivocada, o plantear un prejuicio cuando tenga que analizar los efectos del tratamiento si sabe de antemano que se trata de un medicamento activo o de un placebo. Para garantizar la calidad de un estudio es preferible que el médico también esté "ciego", es decir que tampoco sepa que toma el paciente para no introducir su subjetividad en la forma de desarrollar el ensayo, de interrogar al paciente y de consignar los resultados.

Este tipo de estudio se opone a lo que sería un estudio abierto (donde el paciente y el investigador conocen ambos el tratamiento que se suministra al paciente) o al estudio a simple ciego (donde el investigador sabe el tratamiento que da a cada paciente -A, B o placebo- pero el paciente lo desconoce.

¿CÓMO SE DECIDE EL MEJOR TRATAMIENTO?

Antes de tomar la decisión, el médico se ha de enfrentar a un conjunto variado de datos. Durante la elección de una terapia se dispone habitualmente de los resultados de numerosas pruebas, en ocasiones contradictorios entre sí. Antes de comenzar a sacar conclusiones es preciso seleccionar la información y sintetizarla. El meta-análisis permite la síntesis de resultados de los ensayos en respuesta a un tema concreto. Esta síntesis se ha de lograr a través de una metodología rigurosa, que tenga por objetivo asegurar la imparcialidad y su reproductibilidad.

LA CONSULTA DE UN ASESORAMIENTO GENÉTICO

La asesoría genética es un enfoque metódico que integra los datos médicos y, por tanto, depende del estado del conocimiento y de las técnicas del momento. Está dirigido a las personas que se enfrentan, ellas mismas o su familia, con una enfermedad genética que puede transmitirse a otros miembros de la familia, nacidos o por nacer.

Varias situaciones conducen a una persona, una pareja o a una familia, a consultar ya que:

- la persona, o su pareja, tiene un trastorno genético;
- un miembro de la familia (abuelo, abuela, hermano, hermana, tío, ...) está afectado por una enfermedad genética;

- la pareja ya ha dado a luz a uno o más niños afectados;
- los padres están emparentados (por ejemplo, son primos).

La asesoría genética consiste en darles información sobre:
- la naturaleza y la causa de la enfermedad, y su modo de transmisión;
- el riesgo de que una persona sea portadora de una anomalía genética, cuando esta anomalía ya existe en la familia;
- el riesgo de que esta persona desarrolle la enfermedad y/o la transmita;
- el riesgo para los miembros de esta familia de desarrollar la enfermedad y/o transmitirla;
- las posibilidades de identificarlo para un individuo en riesgo;
- la fiabilidad y limitaciones de las pruebas genéticas;
- los medios de prevención y de atención;
- Los medios de diagnóstico prenatal/preimplantacional.

El marco legal para el asesoramiento genético, el diagnóstico prenatal y el diagnóstico preimplantacional varía de un país a otro.

DIAGNÓSTICO PRENATAL Y DIAGNÓSTICO PREIMPLANTACIONAL

EL DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal incluye todos los medios médicos clínicos, biológicos y por imágenes que se pueden emplear durante el embarazo para detectar en un embrión o en un feto, en el útero, una afectación de una particular gravedad.
Los métodos más utilizados son:
- la ecografía obstétrica, que permite visualizar las anormalidades morfológicas del embrión, luego del feto, y su movilidad;
- la coriocentesis o biopsia de vellosidades coriales (son las células en el origen de la placenta) a las 11-12 semanas de ausencia de menstruación (amenorrea) o la amniocentesis (punción del líquido en el que se desarrolla el feto permitiendo obtener células fetales) a partir de las 16 semanas de amenorrea); estas células permiten realizar un cariotipo o un estudio molecular o bioquímico.

EL DIAGNÓSTICO PREIMPLANTACIONAL

Esta es una técnica que involucra, por un lado, la reproducción asistida médicamente, y por otro, un conocimiento preciso y una tecnología de biología molecular capaz de trabajar en el ADN de una sola célula. La prueba consiste

en buscar la presencia de posibles anomalías genéticas o cromosómicas en los embriones concebidos por fecundación in vitro.

En España esta técnica está disponible.

LAS PRUEBAS GENÉTICAS CON ACCESO LIBRE EN INTERNET

Estas pruebas constituyen una práctica totalmente desconectada del enfoque de la atención médica. Las verdaderas motivaciones para el desarrollo de estas pruebas son comerciales y no respetan las reglas deontológicas y éticas que deben amparar su uso en genética humana.

Los problemas planteados son los siguientes:

- la falta de un entorno médico personal para prescribir la prueba, para establecer que las pruebas tienen una utilidad clínica, para la interpretación y la presentación de los resultados, para la atención médica del paciente una vez conocido el resultado y para la información a la familia;
- la falta de un marco ético y jurídico sobre la identidad de la persona, la naturaleza de su consentimiento, el hecho de que se pueda evaluar a menores sin control, el hecho de que estos resultados puedan conducir a la interrupción del embarazo, el riesgo de utilizar estas pruebas con fines discriminatorios (presión del entorno, del empleador o de una compañía de seguros);
- la ausencia de un marco técnico para evitar errores de muestreo, verificar la validez de los resultados y controlar la calidad del laboratorio.

LÉXICO

Acceso vascular. Punto de acceso a una vena, de un diámetro suficiente, de localización sencilla, capaz de dar un caudal suficiente para que la sangre pueda circular por el circuito de hemodiálisis.
Ácido úrico. Producto de la degradación de algunas proteínas. Una parte es filtrada por el riñón y eliminada por la orina.
Acidosis. Estado del organismo cuando no puede eliminar adecuadamente los desechos que son el origen de un exceso de ácido.
Acuarético. Que aumenta la cantidad de agua eliminada, pero no de elementos como el sodio.
ADN. Abreviatura de ácido desoxirribonucleico (DNA en inglés). Molécula gigante (en forma de pelota microscópica) presente en el núcleo de las células, donde es uno de los constituyentes esenciales de los cromosomas. El ADN se haya dispuesto en la forma de dos hebras enrolladas helicoidalmente. Está compuesto por unidades, llamadas nucleótidos, que se diferencian por la presencia de una base: adenina, citosina, guanina y timina. Las secuencias que forman los genes se componen de diferentes combinaciones de estas bases. La molécula de ADN contiene la información genética presente en las células de todos los seres vivos. Esta información es necesaria para la supervivencia de la célula y se trasmite en cada generación. Cuando las células se dividen, el ADN se reproduce idénticamente, de este modo cada célula recibe de forma integral toda la información genética.
Agente esclerosante. Sustancia (habitualmente alcohol) que se introduce en el interior de un quiste (renal o hepático) después de su punción.
Alcalinizar (la orina). Disminuir la acidez de la orina.
Alelos. Diferentes variaciones posibles del ADN en un sitio (locus) determinado. En este lugar de la cadena genética pueden existir diferentes alelos simultáneamente dentro de la población. Pero solo dos pueden existir simultáneamente en un individuo. Dado que los cromosomas van por pares (uno heredado del padre y otro de la madre), cada individuo posee dos alelos, que pueden ser idénticos o diferentes.
Aminoácido. Unidad básica de las proteínas. Existen veinte aminoácidos que permiten la construcción de todas las proteínas. La unión habitual de los aminoácidos, en cada proteína, está determinada por la sucesión de tres bases en el gen correspondiente. La cadena de los aminoácidos se halla enrollada y plegada en el espacio. Sus características permiten que la proteína asegure su función en el organismo.
Amniocentesis (o punción amniótica). Procedimiento médico para la extracción de una pequeña cantidad de líquido amniótico (el líquido que baña al feto). Se puede practicar a partir de la semana 16 o 17 desde la amenorrea (cese de la menstruación). Se prescribe tras una consulta especializada.
Analgésicos. Medicamentos para suprimir el dolor.
Anemia. Falta de glóbulos rojos o de hemoglobina.
Aneurisma. Dilatación localizada de la pared de una arteria que conduce a la formación de un embolsamiento de tamaño variable.
Este embolsamiento se comunica con la arteria a través de un estrechamiento llamado cuello.
Angio RM. Técnica de imagen por resonancia magnética, no necesariamente asociada a la inyección de gadolinio, y utilizada para estudiar las arterias y las venas.
Angiomiolipoma. Tumor benigno que asocia componentes musculares, vasculares y adiposos. Suele asociarse a la Esclerosis Tuberosa, aunque puede presentarse independientemente.
Antígeno carbohidrato CA19-9. Proteína producida por las células que bordean las vías biliares.

Clásicamente es un marcador del cáncer de las vías biliares y de páncreas. Pero su tasa sanguínea sube cuando hay una infección de las vías biliares o en casos de poliquistosis hepática.

Antinflamatorios no esteroideos. Clase de medicamentos que reducen el dolor, la fiebre y la inflamación. No esteroideo se emplea para diferenciarlo de los corticoides, que son esteroideos. Son perjudiciales para los riñones.

Antipirético. Medicamento para combatir la fiebre.

Antiséptico. Sustancia que mata las bacterias o previene su desarrollo en las superficies externas del cuerpo.

Aracnoides. Una de las tres membranas (meninges) que envuelven el cerebro y la médula espinal. La aracnoides es la membrana intermedia.

Ascitis. Acumulación de líquido en el abdomen.

Bases. Elementos nitrogenados. Las bases que constituyen el ADN son cuatro: adenina, timina, guanina y citosina. Debido a que el ADN está formado por dos cadenas, las bases van por pares. Se cree que existen del entorno a los tres mil millones de pares de bases en los cromosomas humanos.

Bicarbonato. Elemento esencial del organismo que permite la lucha contra los ácidos aportados habitualmente por los alimentos. En caso de acidosis se recomienda su aporte como suplemento.

Biopsia. Extracción de un fragmento de tejido de un sujeto vivo para su estudio.

Bloqueo del plexo celíaco. Destrucción química de las fibras nerviosas que trasmiten el dolor de los órganos (por ejemplo, los riñones) al cerebro.

Borrado. Supresión de uno o varios nucleótidos. Su importancia varía en función de la longitud suprimida.

Brazo (de los cromosomas). Los cromosomas pueden tener una forma característica en X, con dos brazos cortos y dos largos. Los genes pueden localizarse sobre el brazo corto o largo del cromosoma.

Bronquiectasias. Dilataciones anormales y permanentes de los bronquios, habitualmente responsables de infecciones pulmonares o de los bronquios.

Calcio. Elemento indispensable para el funcionamiento de la célula. Tiene un papel esencial en la formación, crecimiento y mantenimiento de los huesos. También participa en el control del ritmo cardiaco, en la contracción y en la relajación muscular (por ejemplo, de la capa muscular de la pared de las arterias).

Cálculo (renal). Producto de la cristalización de minerales y ácidos con una concentración excesiva en la orina. Adhiriéndose entre sí, estos cristales pueden formar un cálculo cuyo tamaño oscila de un grano de arena a una pelota de golf. Los cálculos pequeños pueden salir a través de los conductos urinarios sin problema, pero los grandes pueden producir dolores muy intensos en su migración del riñón a la vesícula. Es lo que se llama un cólico nefrítico.

Catéter. Tubo flexible y estéril insertado en una cavidad o un vaso sanguíneo con el objetivo de extraer o inyectar un líquido.

Célula. Unidad básica de todos los seres vivos. En los seres humanos los millones de células se unen formando tejidos y órganos. La célula se compone de tres elementos principales: la membrana externa que la rodea, el citoplasma semifluido, en el cual flotan los diferentes elementos que aseguran su funcionamiento, y el núcleo que contiene la información genética (o genoma). La célula se nutre, produce energía, intercambia información con su entorno, se multiplica y muere al cabo de cierto tiempo.

Células epiteliales. Células que recubren la superficie del cuerpo (la piel) y las superficies de las cavidades naturales (boca, tubo digestivo, bronquios, aparato urinario, …).

Células fetales amnióticas. Células presentes en el líquido amniótico y que proceden de la piel del feto.

Células germinales. Células que intervienen en la fecundación (espermatozoide y óvulo).

Células somáticas. Conjunto de las células de un ser humano, con la excepción de las células germinales.

Centro de reproducción asistida. Equipo pluridisciplinar clínico y de laboratorio cuya función es la de asegurar el nacimiento de un bebé.
Cilio primario. Orgánulo de la mayor parte de las células del organismo, como por ejemplo, las células tubulares renales y las células epiteliales de los canales biliares y del páncreas. Su función es la de captar señales en el exterior de la célula para trasmitirlas al interior de la misma. Hay muchas proteínas presentes en el cilio, entre ellas las policistinas 1 y 2 (implicadas en las enfermedades poliquísticas renales dominantes o recesivas), la nefrocistina (implicada en una enfermedad hereditaria renal, la nefronoptisis) y la poliductina (implicada en la poliquistosis renal autosómica recesiva). Las anomalías en estas proteínas pueden interferir en la trasmisión de la señal al interior, provocando anomalías en el desarrollo de diferentes tejidos. Estas enfermedades son llamadas «ciliopatías».
Cirugía laparoscópica. Técnica quirúrgica que evita una gran abertura de la pared del abdomen. Gracias a la obertura de pequeñas incisiones en ella, combina, por un lado, la introducción de un sistema óptico de video y, por otro lado, de unos instrumentos muy finos que permiten realizar acciones quirúrgicas (por ejemplo, una nefrectomía).
Cistitis. Inflamación de la vesícula, habitualmente de origen infeccioso.
Código genético. Conjunto de pautas de correspondencia que permiten la traducción de los mensajes codificados del genoma en proteínas con funciones precisas. A cada grupo de tres bases consecutivas les corresponde un aminoácido específico y solo uno. El código genético es universal.
Colangioncitos. Células epiteliales que rodean los canales biliares. De su membrana surge un cilio como en las células tubulares.
Colangitis. Infección de las vías biliares.
Colesterol. Variedad de materias grasas indispensables para el funcionamiento de la célula. Su origen es doble. Por una parte el producido naturalmente por el propio organismo, por la otra el aportado con la alimentación. El exceso de colesterol en la sangre es un factor de riesgo para los problemas cardiacos.
Cólico nefrítico. Crisis dolorosa y violenta de la región lumbar, debido a una dilatación del uréter causada por un coágulo o un cálculo renal.
Colonoscopia. Examen visual que permite, gracias al uso de una sonda, estudiar la pared interna del intestino grueso, con el fin de buscar anomalías y de tomar muestras para analizarlas.
Coriocentesis. Es un procedimiento médico para recoger células de las vellosidades coriónicas (la futura placenta) para verificar los cromosomas del feto o para realizar un estudio molecular del gen involucrado. Se realiza hacia la 10ª o 11ª semana tras la interrupción de la regla (amenorrea).
Corticoides. Medicamentos utilizados por sus potentes propiedades antiinflamatorias.
Creatinina. Sustancia que proviene de la destrucción normal de las células musculares del organismo y que se elimina por la orina. Su concentración en la sangre (creatininemia) depende del equilibrio entre la cantidad producida por los músculos y la cantidad excretada en la orina, lo que la convierte en un excelente marcador de la función renal.
Cross Match. Test que se realiza antes de un trasplante comprobando la reacción de los linfocitos (una variedad de los glóbulos blancos con un papel muy importante en la defensa del organismo) del donante y el suero del receptor. Un resultado positivo en el *cross match* quiere decir que han sido destruidos los linfocitos del donante, identificando la presencia en el receptor de anticuerpos anti-HLA dirigidos contra el donante, lo que contraindica el trasplante.
Cuello (de un aneurisma). Parte de un aneurisma que lo comunica con una arteria.
De novo (mutación). Variante patógena que sucede espontáneamente en el proceso de las divisiones celulares durante la formación de los espermatozoides o de los óvulos.
Deletéreos. Nocivos.
Denervación simpática renal. Destrucción de las fibras simpáticas (es decir, del sistema nervioso simpático) que rodean las arterias renales.

Dependencia. Estado consecutivo al consumo continuo y prolongado de algunas sustancias en el que el sujeto necesita continuar este consumo de forma irreprimible y urgente.
Depuración extrarrenal. Métodos empleados para substituir el trabajo de los riñones que ya no funcionan, filtrando la sangre cargada de desechos a través de membranas, ya sean naturales, como el peritoneo, empleado en la diálisis peritoneal, o artificiales como las empleadas en la hemodiálisis.
Diabetes. Afección que se caracteriza por el aumento de la tasa de azúcar en la sangre (glicemia). Existen dos tipos de diabetes, en función de la necesidad del tratamiento con insulina o no.
Diafragma. Músculo respiratorio que separa el tórax (arriba), del abdomen (abajo).
Diálisis. Proceso de limpieza artificial de los deshechos de la sangre, en el caso en que los riñones ya no funcionen. Es uno de los dos tratamientos de suplencia renal (el otro tratamiento sería el trasplante). La diálisis permite la eliminación de los residuos tóxicos que se acumulan en la sangre manteniendo el equilibrio del agua en la composición sanguínea. Hay dos técnicas, la diálisis peritoneal y la hemodiálisis. El cambio de la una a la otra es posible.
Diálisis peritoneal. Técnica de diálisis que se basa en los intercambios a través del peritoneo (la membrana semipermeable situada en el abdomen y que recubre los intestinos). Se inyecta una solución de diálisis (dializado) en el abdomen con la ayuda de un catéter implantado quirúrgicamente unas semanas antes de su uso y que quedará fijado. Los líquidos y los desechos quedan «atrapados» en la solución de diálisis que es inmediatamente drenada fuera del abdomen. Esta diálisis se hace en el propio domicilio. Existen dos técnicas: 1. La diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) que precisa el intercambio manual cotidiano de las «bolsas» de los líquidos de diálisis. 2. La diálisis peritoneal automatizada (DPA) que precisa de una máquina y permite realizar el intercambio durante la noche (lo que permite cierta libertad durante el día).
Disección de una arteria. Desgarro de la capa interior de una arteria.
Diuresis. Eliminación por la orina del agua y los deshechos.
Diuréticos. Medicamentos que aumentan la eliminación de agua y sal por la orina.
Divertículo. Cavidad en forma de bolsa que se desarrolla en un conducto natural, como el tubo digestivo, en particular en el colon (o intestino grueso).
Donante. Persona a la que se le efectúa una extracción de órganos y/o de tejidos para realizar un trasplante.
Doppler. Técnica de imagen que emplea los ultrasonidos y permite estudiar el flujo sanguíneo en los vasos. Suele ir asociado a la ecografía.
Ecografía. Técnica de imagen médica que se basa en la emisión de un haz de ultrasonidos a través de una sonda. Tras atravesar el organismo, los ultrasonidos retornan en forma de eco (es el principio del sónar). La señal se analiza mediante un sistema informático que trasmite una imagen a una pantalla. Los tejidos y líquidos que componen el organismo tienen propiedades acústicas diferentes que explican la intensidad variable del eco reflejado en función del medio atravesado por los ultrasonidos. Es un método sencillo, indoloro, poco costoso, sin peligro y que permite obtener un resultado inmediato. Facilita la exploración de los vasos sanguíneos y de los órganos. La ecografía de los riñones posibilita evaluar la localización de los mismos, sus contornos y su tamaño, así como de las vías urinarias superiores (pelvis y parte superior del uréter). Se emplea preferentemente durante el embarazo.
Edema. Hinchazón debida a la presencia anormal de líquido en el organismo.
Educación terapéutica. Conjunto de prácticas que tratan de permitir la adquisición de competencias por parte del paciente, con la intención de que pueda cuidar y controlar de forma activa su enfermedad conjuntamente con sus médicos y cuidadores. Las actividades pueden articularse en torno a temas como el régimen alimentario, la hemodiálisis, el trasplante o el tratamiento inmunosupresor tras el trasplante.
Efecto fundador. Término empleado en genética cuando una variante patógena aparece en un individuo (el fundador) que la trasmite a sus descendientes en el curso de las siguientes generaciones, y que luego se encuentran en los pacientes.

Embolización. Técnica cuyo objetivo es la obstrucción de las arterias, como por ejemplo en las que alimentan a los quistes con el fin de provocar su colapso y así reducir el volumen renal.

Embrión. Nombre que se le da a un organismo durante los primeros estadios de su desarrollo. En el caso de los humanos, este estadio dura las ocho primeras semanas del embarazo. A partir de este momento se le denomina feto.

Ensayos terapéuticos de fase 1. Ensayos clínicos efectuados entre voluntarios sanos. Tienen dos objetivos: Evaluar la tolerancia del medicamento y analizar su efecto en el organismo. Tiene lugar después del estudio de la molécula, primero en células y, luego, en modelos animales.

Ensayos terapéuticos de fase 2. Ensayos clínicos efectuados entre un pequeño grupo homogéneo de pacientes. El objetivo es determinar la dosis óptima de un medicamento en términos de eficacia. Se realiza después de la fase 1.

Ensayos terapéuticos de fase 3. Ensayos clínicos que tienen por objetivo comparar en los pacientes la eficacia de una substancia y un placebo, o de un tratamiento ya empleado. Se realiza después de la fase 2.

Enzima. Proteína que tiene la función de facilitar y acelerar las reacciones bioquímicas en la célula.

Epidídimos. Canales largos y finos situados a lo largo de cada testículo cuya función es acumular los espermatozoides recién producidos.

Eritropoyetina. Hormona fabricada por los riñones y que estimula la producción de glóbulos rojos (también llamados hematíes). Un defecto en la producción de eritropoyetina puede explicar la anemia que habitualmente acompaña a la insuficiencia renal. La EPO sintética o humana recombinante, fabricada por ingeniería genética, permite tratar la anemia.

Escaner PET. Técnica médica de imagen que combina un escáner con una tomografía por emisión de positrones (*Positron Emision Tomography* en inglés). Este examen proporciona información sobre el funcionamiento de los tejidos normales y anormales gracias a la emisión de positrones que provienen de la degradación de un producto radioactivo inyectado previamente.

Escáner TAC (Tomografía Axial Computarizada). También llamado tomodensitometría o escáner. Es un método de obtención de imágenes médicas que utiliza los rayos X para visualizar un órgano por cortes. Esta técnica permite medir la absorción de la radiación según el medio atravesado. La información obtenida es tratada por ordenador para restituir una parte del cuerpo por cortes cada pocos milímetros superpuestos. Se ha de realizar un examen detallado de las imágenes obtenidas. Habitualmente se suele emplear un producto de contraste (a base de yodo) para mejorar la calidad de la imagen. Las dosis de rayos X utilizadas son débiles, pero es preciso tomar precauciones, particularmente en el caso de mujeres embarazadas y en los niños.

Espermograma. Examen biológico de los diferentes componentes del esperma para evaluar la fertilidad masculina.

Espiras. Elementos metálicos con forma de muelle utilizados en el tratamiento endovascular (no quirúrgico) de un aneurisma. Estas espiras, al ser introducidas en una arteria, se pueden desplegar en el interior de un aneurisma para obturarlo.

Examen citobacteriológico de la orina. Examen que permite el estudio de las células (glóbulos blancos, glóbulos rojos) y de las ocasionales bacterias presentes en la orina. En el caso de una infección de orina, este examen permite identificar el germen responsable y orientar el tratamiento antibiótico.

Exoma. Parte del genoma constituido por los exones, las partes codificantes de los genes.

Fecundación. Fusión de un espermatozoide y un óvulo.

Fecundación in vitro. Técnica de reproducción médicamente asistida que consiste en facilitar la formación del embrión en laboratorio, para reimplantarlo a continuación en el útero.

Feto. Estadio de evolución del organismo que sucede al embrión. En los humanos este estadio dura desde la 8ª semana hasta el parto.

Fibrosis. Substitución de un tejido normal o de un órgano por otros constituyentes que han perdido las propiedades del tejido sano.

Fístula arteriovenosa. Conexión entre una arteria y una vena superficial creada quirúrgicamente, habitualmente en el antebrazo (del brazo no dominante). Esta intervención permite aumentar el flujo o la presión de la sangre en la vena, lo que provoca su dilatación y la hace accesible para las punciones necesarias en la diálisis.
Fórmula CDK-EPI. (Abreviatura de *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaborative*). Estimación de la función renal a partir de la creatininemia, de la edad y del sexo de un paciente adulto. Se expresa en mililitros por segundo.
Fórmula MDRD. (Abreviatura de *Modification of Diet in Renal Disease)*. Valoración de la función renal en el adulto a partir de la creatininemia, de la edad y sexo de un paciente. Se expresa en mililitros por minuto.
Fosa ilíaca. Parte baja del abdomen, en la parte externa de la región umbilical.
Fosfatasas alcalinas. Enzimas presentes en el hígado y los huesos. Realizan un papel muy importante en la calcificación del hueso. Una elevación anormal se produce, por ejemplo, cuando hay problemas para la evacuación de la bilis.
Fósforo. Elemento indispensable para el funcionamiento de la célula. Tiene una función esencial en la construcción, crecimiento y mantenimiento del hueso.
Gadolinio. Metal usado como agente de contraste en la resonancia magnética.
Gamma GT (Gamma glutamil Transferasas). Enzimas presentes en el hígado, el riñón y el páncreas. Sus valores son altos en caso de obstrucción de las vías biliares.
Gen mutado. Gen portador de la mutación. Actualmente es preferible nombrarlo como «portador de variante patógena».
Genérico. Medicamento copia de otro medicamento prínceps de origen clínico. Está constituido por el mismo principio activo y se administra por la misma vía que el medicamento prínceps.
Genoma. Conjunto del material genético de un individuo o de una especie codificado por el ADN.
Glucosa. Fuente de energía para todos los órganos, particularmente para el cerebro. Su cantidad en la sangre o glicemia se regula con varias hormonas, como la insulina.
Gota. Inflamación aguda de una articulación (habitualmente el dedo gordo del pie) que se pone rojo, caliente y con dolor, debido a los depósitos de sales de ácido úrico.
Ingeniería genética. Conjunto de técnicas para modificar el ADN de las células o de los organismos vivos con el fin de inducirle a producir de forma abundante una sustancia que no producen habitualmente (la eritropoyetina, por ejemplo).
Injerto. Elemento del cuerpo humano que se ha de trasplantar o ha sido trasplantado, ya sea un órgano, un tejido o un conjunto de células.
Hematuria. Presencia de sangre en la orina. Puede ser visible (hematuria macroscópica) o no visible (hematuria microscópica), en cuyo caso solo es detectable mediante un análisis de orina.
Hemodiálisis. Técnica de diálisis que utiliza un dispositivo (dializador) constituido por una membrana que separa un compartimento sanguíneo y un compartimento de líquido de diálisis, y en los que ambos líquidos circulan a contracorriente. Las propiedades de esta membrana permiten el intercambio entre la sangre del paciente y el líquido de diálisis. El dispositivo debe estar esterilizado y ser de uso único. Esta técnica requiere la realización de una fístula que permita el acceso sanguíneo. La sangre se conduce hasta el dializador, se depura y después se restituye al paciente. Las sesiones de hemodiálisis se realizan habitualmente tres veces por semana, durando unas cuatro horas como mínimo. Existen otras formas de diálisis. La hemodiálisis puede llevarse a cabo en un centro de diálisis de un hospital, en una clínica externa al hospital, en un centro donde el paciente se trata a sí mismo (con personal de ayuda) o en el propio domicilio.
Hemoglobina. Proteína presente en el interior de los glóbulos rojos y cuya principal función es el transporte del oxígeno. La hemoglobina es rica en hierro. La falta de hemoglobina produce, así pues, un descenso en el aporte de oxígeno a los diferentes tejidos del organismo.

Hepatitis viral B. Enfermedad inflamatoria del hígado causada por un virus, el virus de la hepatitis B. Este virus se trasmite por vía sexual o sanguínea. Es una enfermedad severa, que puede evolucionar hacia una infección crónica. Existe vacuna.
Hepatitis viral C. Enfermedad inflamatoria del hígado causada por un virus, el virus de la hepatitis C. Este virus se trasmite por vía sexual o sanguínea. Es una enfermedad severa, que puede evolucionar hacia una infección crónica. No existe vacuna, pero un tratamiento recientemente desarrollado va a hacer posible su erradicación.
Hernia. Anomalía de la pared del abdomen que produce el desplazamiento a su través de órganos habitualmente situados en su interior.
Hierro. Elemento indispensable para la formación de la hemoglobina. Permite el transporte de oxígeno en el organismo. Un déficit de hierro suele provocar el agravamiento de una anemia.
Hormona. Molécula producida por un órgano especializado y que, transportada por la sangre, actúa sobre un órgano o un tejido distante.
Hormona paratiroidea o parathormona (PTH). Hormona secretada por las glándulas paratiroideas (localizadas en el cuello). Su efecto es la disminución de la excreción urinaria de calcio y el aumento de la excreción de fósforo. En la insuficiencia renal crónica, las glándulas paratiroideas segregan más parathormona, lo cual moviliza el calcio de los huesos. Este fenómeno es responsable de la fragilidad ósea observada entre los pacientes con insuficiencia renal.
Hiperecogénicos (riñones). Riñones que, con el reenvío de una onda más fuerte de ultrasonido, se muestran «blancos», más brillantes que de habitual en la ecografía.
Hiperglucemia. Concentración de azúcar en sangre anormalmente elevada.
Hipertensión portal. Aumento de la presión que se ejerce sobre la vena porta, la que irriga el hígado. Es responsable de hemorragias digestivas.
Hipoglucemia. Concentración de azúcar en sangre anormalmente baja.
Inflamación. Conjunto de los fenómenos reactivos desencadenados, en un ser vivo, por un agente patógeno.
Inmunosupresores. Medicamentos capaces de disminuir o suprimir la respuesta natural del sistema inmune, es decir, su capacidad para rechazar todo antígeno reconocido como extraño. Se utilizan en el paciente trasplantado con el fin de evitar el rechazo del órgano y también en el tratamiento de algunas enfermedades inmunológicas.
Inserción. Adición de uno o varios nucleótidos a la secuencia normal de un gen.
Insuficiencia renal. Pérdida de la función renal.
Insuficiencia renal crónica. Pérdida progresiva y lenta de la función renal.
Insuficiencia renal terminal. Pérdida irreversible de la función renal que obliga a un tratamiento de substitución (diálisis o trasplante), ya que los riñones no pueden enfrentarse a las necesidades del organismo.
Isquemia. Disminución de la aportación de sangre a un órgano.
Laparoscopia. Visualización del interior del abdomen gracias a un sistema óptico que se ha introducido a través de una pequeña incisión (no por una abertura natural). Este método de exploración permite además su empleo para acciones quirúrgicas.
Linfocitos. Variedad de glóbulos blancos de los que existen dos variedades, los linfocitos B y lo linfocitos T.
Líquido amniótico. Líquido que baña el feto durante el embarazo. Contiene agua, desechos que provienen de la digestión del feto y células que provienen de su piel. La orina del feto es una parte importante de este líquido. La disminución del líquido amniótico (sin una causa obstétrica) corresponde a una insuficiencia renal que puede ser letal. La función renal del feto puede modificarse hasta lograr que el volumen de líquido sea normal.
Litotricia. Técnica terapéutica que permite fragmentar los cálculos renales con la ayuda de un aparato

que envía ondas de choque. Los fragmentos se eliminan posteriormente por las vías urinarias naturales (vejiga, uretra).

Medio de contraste. Medicamento inyectado para aumentar la visualización de los órganos poco contrastables, que serían difíciles de distinguir de los tejidos vecinos. Para las imágenes con rayos X, (radiografías o escáneres), se emplean productos yodados. Pueden ser tóxicos para los riñones, lo que aumenta el riesgo de una insuficiencia renal preexistente; una hidratación por perfusión permite paliar esta toxicidad. En la resonancia magnética, se emplea el gadolinio, pero con precaución en caso de insuficiencia renal severa.

Médula ósea. Tejido situado en el centro del hueso que produce la mayor parte de las diferentes células sanguíneas: los glóbulos rojos (también llamados hematíes), los glóbulos blancos (llamados leucocitos) y las plaquetas.

Mutaciones (germinales). Modificación del material genético proveniente de las células que constituyen las células reproductoras o gametos (óvulos y espermatozoides).

Mutaciones (somáticas). Mutaciones que aparecen en células no reproductoras. No se transmiten a la descendencia.

Mutágenos (agentes). Compuestos químicos o radiaciones susceptibles de provocar mutaciones en el ADN.

Miorelajantes (medicamento). Que tiene por efecto la relajación de la contractura muscular.

Mutación de cambio de sentido. Variante patógena que trastoca un exón y conduce a un cambio de aminoácido al nivel de la proteína que habitualmente está completa (no truncada). Puede llevar a una proteína mal plegada si, por ejemplo, el nuevo aminoácido es muy diferente del aminoácido inicial, en términos de tamaño o de propiedades fisicoquímicas, o si el cambio modifica un dominio particular de la proteína. La modificación de la estructura tridimensional de la proteína puede entrañar una alteración de su función, ya que los dominios de unión con otras proteínas se vuelven inaccesibles.

Nefrectomía. Ablación de la totalidad o de una parte del riñón.

No truncante (mutación). Variante patógena que conduce a una proteína completa. En función de los cambios en los aminoácidos pueden modificar su funcionalidad.

Núcleo. Centro de mando de la célula. Está rodeado por una membrana y contiene el ADN bajo la forma de cromosomas.

Nucleótido. Unidad elemental del ADN, formada por la unión de un azúcar, un fosfato y una base.

Orina. Líquido que contiene agua y los desechos filtrados de la sangre por los riñones. La orina pasa por los uréteres, es acumulada en la vejiga antes de ser expulsada por la uretra durante la micción.

Osteodistrófia. Alteraciones responsables de los dolores y de las deformaciones óseas.

Palpables (riñones). Que se pueden percibir al tacto. Normalmente los riñones son órganos profundos y no pueden palparse.

Pancreatitis. Inflamación del páncreas.

Parathormona. Ver hormona paratiroidea.

Parientes en primer grado. Los padres, hermanos e hijos.

Penetrancia. Proporción de los individuos que, siendo portadores de una anomalía genética causante de una enfermedad, desarrollan la enfermedad. Se dice que la penetrancia es completa si todos los portadores enferman; una penetrancia incompleta significa que ciertos portadores de la anomalía no la expresaran.

Peritoneo. Membrana semipermeable que recubre los intestinos, compuesta de dos capas, una que tapiza la cavidad abdominal, y la otra en contacto directo con los órganos.

Peritonitis. Infección severa debida a bacterias que provienen de una supuración o perforación del tubo digestivo.

Pielonefritis aguda. Infección e inflamación (habitualmente de origen bacteriano) de la parte alta del aparato urinario (pelvis renal y riñón).

Placebo. Preparación desprovista de principio activo y que se utiliza substituyendo a un medicamento en un ensayo clínico.
Placenta. Órgano que conecta al feto con la madre en el útero y que permite los intercambios entre ambos.
Plegado (proteína). Forma tridimensional característica que adquiere la proteína para ejercer sus funciones normales. Si una variante patógena modifica la estructura 3D de la proteína, es posible que ésta no sea completamente funcional, ya que los dominios de enlace con otras proteínas hayan quedado inaccesibles.
Plexo celiaco. Agrupación de ganglios nerviosos, situado en el abdomen, de donde parten los nervios que inervan los órganos abdominales.
Potasio. Elemento indispensable para el funcionamiento de las células. Tiene un papel esencial en el funcionamiento del corazón, la excitabilidad de las células nerviosas y la contracción de los músculos.
Proliferación celular. Multiplicación rápida y abundante de las células.
Proteínas. Moléculas complejas y variadas (puede haber unas 100.000 diferentes en el organismo humano). Cada una de ellas se compone de una cadena de aminoácidos. Intervienen en la estructura o en el funcionamiento de las células y del organismo. Garantizan las funciones esenciales de la célula y pueden considerarse como los engranajes que hacen funcionar el organismo. Cada proteína tiene una misión que le es propia. Tienen diferentes formas: enzimas, hormonas, receptores, anticuerpos. La célula fabrica cada una de ellas en un momento preciso de la evolución del individuo, en una cantidad determinada y atribuyéndose cada una de ellas una función concreta. Las diferentes proteínas reaccionan entre si y estas interacciones evolucionan a lo largo de la vida.
Proteínas alimentarias. Las hay de origen animal (carne, pescado, quesos y huevo) y de origen vegetal (cereales como el trigo, el arroz, el maíz, legumbres como la soja, las lentejas, nueces y semillas). Forman deshechos como la urea y el fósforo que se eliminan a través de los riñones.
Proteinuria. Presencia de proteínas en la orina en cantidad superior a lo normal.
Punción aspiración (de un quiste). Punción que permite la aspiración del líquido que contiene un quiste. Posteriormente se dispone un sistema (drenaje) que evite una nueva acumulación de líquido.
Punción esclerosis (de un quiste). Punción de un quiste a través de la piel que permite la aspiración del líquido que contiene. Para evitar la recidiva del quiste, el radiólogo inyecta inmediatamente una sustancia esclerosante (alcohol es lo más habitual) que evita la secreción del líquido a través de la pared del quiste.
Radiólogo intervencionista. Radiólogos que emplean un conjunto de técnicas guiadas por imagen con el fin de curar al paciente y no solo diagnosticarlo. La radiología intervencionista representa una alternativa a los tratamientos quirúrgicos. Se ha desarrollado particularmente para tratar las enfermedades de los vasos sanguíneos.
Receptor. Proteína generalmente localizada en la superficie de una célula, cuya función es la de recibir un mensaje específico emitido por otra célula y luego convertir este mensaje en una señal. Esta señal puede tener efectos moleculares variados y puede originar cambios en la célula. Se conocen muchos receptores en cada célula, de naturaleza diferente y adaptados al mensaje que han de recibir. Se podría comparar un receptor a una cerradura y, a las sustancias que lo activan, con una llave.
Receptor (de un trasplante). Persona que se beneficia de un trasplante.
Receptor V2 de la vasopresina. La vasopresina es una hormona producida en el cerebro. Su función principal es la de disminuir el volumen de la orina por reabsorción del agua en el riñón. Ejerce su efecto por mediación de los receptores. El receptor V2, presente en los túbulos, es el responsable de la reabsorción del agua en el túbulo colector.
Rechazo del trasplante. Reacción inmunitaria normal provocada por la introducción en el organismo de un órgano que no tiene el mismo sistema HLA y que es percibido inmediatamente como una agresión. Esta reacción, en ausencia del tratamiento adecuado, puede conducir a la destrucción del trasplante.

El rechazo es un riesgo permanente. Se ha de controlar con medicamentos inmunosupresores que se habrán de tomar mientras funcione el trasplante.

Reflujo gastroesofágico. Remonte del contenido ácido del estómago hacia el esófago.

Renina. Hormona fabricada por el riñón que ayuda a regular el volumen de agua del organismo y la presión arterial.

Reproducción asistida. Conjunto de prácticas clínicas y biológicas en las que la medicina interviene más o menos directamente en la procreación.

RM (Resonancia Magnética). Técnica médica de imagen que utiliza las propiedades magnéticas del núcleo del átomo de hidrógeno, abundante en el agua contenida en el cuerpo humano. En presencia de un campo magnético, estos núcleos absorben la energía liberada por una onda de radio. Los tejidos vivos restituyen la energía bajo la forma de una señal que queda registrada. Mediante un tratamiento informático se sintetizan todas las señales recogidas y se forma una imagen del organismo. No es un examen invasivo y no hay exposición a rayos X.

Secuenciación. Determinación de la secuencia de nucleótidos en el ADN. Se han desarrollado varios métodos. El desarrollo de dispositivos cada vez más eficientes llevó a la decodificación del genoma humano en 2001.

Secuenciación de alto rendimiento (también llamada NGS por *Next Generation Ssequencing*). Aparecida recientemente, esta nueva generación de secuenciadores hace posible la secuenciación rutinaria de genomas completos o de sus regiones de codificación (los exomas), y esto por un precio cada vez más bajo.

Septicemia. Infección generalizada, causada por bacterias, que se propagan en el cuerpo a través del torrente sanguíneo desde un foco infeccioso inicial.

Síndrome. Asociación de varios signos clínicos relacionados por un vínculo de causa y un mismo origen.

Sistema HLA (*Human Antigen Leucocyte* o antígenos leucocitarios humanos). Sistema que permite reconocer al organismo «lo que es suyo» de «lo que no es suyo». Reagrupa las proteínas presentes en todas las células del organismo (salvo los glóbulos rojos) y específicas de la identidad de cada individuo. Estas proteínas son codificadas por un grupo de genes. Los principales genes son *HLA-A, HLA-B, HLA-C* (clase I) y *HLA-DR, HLA-DQ* y *HLA-DP* (clase II); están todos situados sobre el cromosoma 6. Se conocen numerosos alelos para cada uno de ellos. Este sistema tiene un papel muy importante en la tolerancia a un trasplante, ya que es el origen de la reacción inmunológica que conduce al rechazo del órgano trasplantado, en ausencia de un tratamiento inmunosupresor.

Sistema inmunológico. Sistema de defensa que protege al organismo contra todo elemento extraño (bacterias, virus) o anormal (células cancerosas).

Sodio. Elemento que regula los movimientos del agua a través de las células y los tejidos. Tiene una función muy importante en la regulación de la tensión arterial.

Sonda JJ. Sonda denominada en «doble J» debido a la forma curva de sus extremos. Se sitúa entre el riñón y la vesícula con el fin de permitir el paso libre de la orina.

Soplo cardiaco. Ruido anormal añadido que se escucha en la auscultación del corazón.

Tasa de Filtración Glomerular (TFG). Tasa de la formación de orina primitiva en los glomérulos. Es un reflejo de la función renal.

Tejido. Conjunto de células de estructura similar, especializadas en una misma función. Un órgano se compone habitualmente de varios tejidos.

Terapia génica. Estrategia terapéutica que utiliza los genes como medicamentos para tratar determinadas enfermedades genéticas. Trata de transferir el gen normal a las células para sustituir al gen defectuoso.

Tolerancia (medicamento). Capacidad del organismo para soportar la administración de un medicamento sin efectos molestos.

Trasplante. Substitución, por medio de un acto quirúrgico, de un elemento del cuerpo humano que no funciona por otro, del mismo origen, que funcione correctamente. Trasferencia de un órgano (por ejemplo, el riñón o el hígado) o de un fragmento de un órgano de un individuo a otro.
Trofoblasto. Tejido presente en todo comienzo de desarrollo de un embrión y que se convertirá en su placenta.
Truncante (mutación). Variante patógena que conduce a una proteína incompleta. Varios mecanismos pueden estar en su origen. Puede ser una mutación: 1. de cambio de sentido particular, ya que produce un codón de parada (un conjunto de tres bases que indica a la maquinaria de la célula el final de la traducción del ADN en proteína) que está anormalmente situado; 2. caracterizada por la eliminación (pérdida de uno o más nucleótidos) que conduce a una proteína a la que le faltan algunos aminoácidos; 3. produciéndose en una posición del ADN involucrado en el corte y empalme (es decir, en la eliminación de intrones) lo que conduce a la pérdida de un exón que debería haberse expresado normalmente.
Urea. Desecho que proviene de la degradación de las proteínas. Cuando falla el riñón, el nivel de urea en la sangre aumenta.
Válvulas cardíacas. Estructuras elásticas que separan las diferentes cavidades del corazón e impulsan el reflujo sanguíneo de una cavidad a otra. En posición cerrada, las válvulas evitan que la sangre fluya en la dirección errónea. Cuando pasa la sangre, las válvulas se van abriendo en el sentido del flujo. Después se van cerrando para evitar el reflujo sanguíneo. El examen de elección es la ecocardiografía Doppler que permite estudiar la velocidad de la sangre en las cavidades cardiacas.
Válvula mitral. Estructura elástica que separa la aurícula izquierda del ventrículo izquierdo y que evita el reflujo sanguíneo en el sentido incorrecto. La sangre saldrá del ventrículo izquierdo hacia la aorta.
Variante (identificación). Determinación del tipo de variación de secuencia del ADN en un paciente. Algunas variantes tienen un efecto patógeno altamente probable ("mutación" ha sido el término comúnmente usado hasta ahora), mientras que para otras la conclusión puede ser más difícil. Dos situaciones son posibles: la variación de la secuencia ya ha sido descrita previamente, o no. La información se obtiene consultando bases de datos dedicadas específicamente a un gen determinado (llamado "locus-específicos") y actualizadas por especialistas que trabajan en el gen en cuestión. Si la variación de la secuencia ha sido notificada, la información disponible permite saber si tiene un carácter perjudicial previamente confirmado en otros pacientes o, por el contrario, si se ha identificado sin efectos patológicos en la población general (lo que se denomina polimorfismo). La situación es más difícil para las variaciones de secuencia no notificadas. La conclusión sobre el carácter, patogénico o no, debe tener en cuenta varios elementos: tipo de variante, estudio de su distribución dentro de la familia, búsqueda en una población sana. Puede ser necesario recurrir a pruebas funcionales. Se ha logrado un progreso significativo gracias al desarrollo de herramientas bioinformáticas, que permiten el modelado y la predicción del efecto funcional de las variaciones de las secuencias. Estas herramientas son cada vez más eficientes y, cada vez más, brindarán una ayuda importante, por no decir inevitable, en la interpretación de los datos.
Variante (nomenclatura). Nomenclatura oficial internacional establecida por la *Human Genome Variation Society* (www.hgvs.org/mutnomen) para notificar todas las variaciones genéticas identificadas.
Varices esofágicas. Dilatación anormal de las venas de la parte inferior del esófago.
Vasopresina. Hormona antidiurética que favorece la reabsorción del agua.
Vesículas seminales. Son dos pequeñas glándulas situadas bajo la próstata. Segregan un líquido que forma parte del esperma.
Vías biliares. Canales que recogen la bilis segregada por el hígado.
Vitamina D. Vitamina indispensable para el buen desarrollo y el desarrollo normal de los huesos y los dientes. Una parte la aporta la alimentación y otra se forma en la piel con la acción de los rayos solares. Los riñones la trasforman en la forma activa.

La AIRG-España se creó en el 2003 con la voluntad de intercambiar conocimientos y experiencias entre los médicos y las familias afectadas por las enfermedades renales genéticas y con tres objetivos:

Informar de todos los aspectos referentes a las enfermedades renales genéticas así como de la donación y el trasplante de órganos.

Ayudar a los pacientes y a sus familias, ofreciéndoles un lugar para escuchar, compartir y de mutuo apoyo.

Apoyar en la medida de lo posible el desarrollo de cualquier forma de investigación destinada a combatir las causas y consecuencias de las enfermedades renales genéticas.

Este libro ha estado concebido como ayuda para los pacientes afectados de poliquistosis renal autosómica dominante y para los padres de niños afectados. En él se detallan los aspectos clínicos de la enfermedad, sus consecuencias sobre los riñones y el resto del organismo y explica las particularidades de su trasmisión hereditaria. Se especifican también los mecanismos que contribuyen a la formación y crecimiento de los quistes característicos de la enfermedad. Enfatiza en la necesidad de una atención médica precoz e informa de los diferentes ensayos terapéuticos diseñados para oponerse al crecimiento de los quistes, ensayos llenos de esperanza.