



## Artículo especial

# Documento de consenso de poliquistosis renal autosómica dominante del grupo de trabajo de enfermedades hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología. Revisión 2020

Elisabet Ars<sup>a</sup>, Carmen Bernis<sup>b</sup>, Gloria Fraga<sup>c</sup>, Mónica Furlano<sup>d</sup>, Víctor Martínez<sup>e</sup>, Judith Martins<sup>f</sup>, Alberto Ortiz<sup>g</sup>, Maria Vanessa Pérez-Gómez<sup>g</sup>, José Carlos Rodríguez-Pérez<sup>h</sup>, Laia Sans<sup>i</sup> y Roser Torra<sup>d,\*</sup>, en nombre del grupo de trabajo de Enfermedades Renales Hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología

<sup>a</sup> Laboratorio de Biología Molecular, Fundació Puigvert, Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau (IIB-Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, REDinREN, Instituto de Investigación Carlos III, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Hospital de la Princesa, REDinREN, Instituto de Investigación Carlos III, Madrid, España

<sup>c</sup> Sección de Nefrología Pediátrica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Enfermedades Renales Hereditarias, Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau (IIB-Sant Pau), Universidad Autónoma de Barcelona (Departamento de Medicina), REDinREN, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>f</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Getafe, Universidad Europea de Madrid, Getafe, Madrid, España

<sup>g</sup> Servicio de Nefrología, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, IRSIN, REDinREN, Madrid, España

<sup>h</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

<sup>i</sup> Servicio de Nefrología, REDinREN, Instituto de Investigación Carlos III, Hospital del Mar, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 17 de junio de 2020

Aceptado el 2 de mayo de 2021

On-line el 21 de octubre de 2021

### Palabras clave:

PQRAD

Poliquistosis renal autosómica dominante

Recomendaciones

Manejo

Progresión

Consenso

## RESUMEN

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la causa más frecuente de nefropatía genética y representa entre el 6 y el 10% de los pacientes en terapia de reemplazo renal (TRR).

Muy pocos ensayos prospectivos, aleatorizados o estudios clínicos abordan el diagnóstico y el tratamiento de este trastorno relativamente frecuente. No hay guías clínicas disponibles hasta la fecha. Este es un documento de consenso revisado de la versión anterior del 2014, que presenta las recomendaciones del Grupo de Trabajo Español de Enfermedades Renales Hereditarias, acordadas tras la búsqueda bibliográfica y discusiones. Los niveles de evidencia en su mayoría son C y D según el Centro de Medicina Basada en Evidencia (Universidad de Oxford). Las recomendaciones se relacionan, entre otros temas, con el uso de diagnóstico por imágenes y genético, el manejo de la hipertensión, el dolor, las infecciones y el sangrado quístico, la afectación extrarrenal, incluida la enfermedad poliquística hepática y los aneurismas craneales, el manejo de la enfermedad renal crónica y el TRR, así como el

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rtorra@fundacio-puigvert.es](mailto:rtorra@fundacio-puigvert.es) (R. Torra).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.05.009>

0211-6995/© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

seguimiento de niños con PQRAD. Se proporcionan recomendaciones sobre terapias específicas para la PQRAD, así como la recomendación para evaluar la rápida progresión.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Consensus document on autosomal dominant polycystic kidney disease from the Spanish Working Group on Inherited Kidney Diseases. Review 2020

### A B S T R A C T

#### Keywords:

ADPKD  
Autosomal dominant polycystic kidney disease  
Recommendations  
Management  
Progression  
Consensus

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most frequent cause of genetic renal disease and accounts for 6–10% of patients on kidney replacement therapy (KRT).

Very few prospective, randomized trials or clinical studies address the diagnosis and management of this relatively frequent disorder. No clinical guidelines are available to date. This is a revised consensus statement from the previous 2014 version, presenting the recommendations of the Spanish Working Group on Inherited Kidney Diseases, which were agreed to following a literature search and discussions. Levels of evidence mostly are C and D according to the Centre for Evidence-Based Medicine (University of Oxford). The recommendations relate to, among other topics, the use of imaging and genetic diagnosis, management of hypertension, pain, cyst infections and bleeding, extra-renal involvement including polycystic liver disease and cranial aneurysms, management of chronic kidney disease and KRT and management of children with ADPKD. Recommendations on specific ADPKD therapies are provided as well as the recommendation to assess rapid progression.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introducción

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. Su prevalencia estimada está muy discutida y oscila entre de 1 cada 500 personas y una de cada 2000<sup>1-4</sup>.

Los pacientes con PQRAD constituyen entre un 6 y un 10%, aproximadamente, de la población en diálisis o trasplante renal, siendo, por lo tanto, una enfermedad con un gran impacto social<sup>5,6</sup>. Se caracteriza por la progresiva aparición de quistes renales que suelen conducir a la ERC terminal (ERCT), generalmente en la edad adulta. Así mismo se asocia a manifestaciones sistémicas, tales como hipertensión arterial (HTA), aneurismas intracraneales (AIC), poliquistosis hepática, anomalías valvulares y quistes en otros órganos. Durante las últimas 3 décadas se han producido grandes avances en el conocimiento de la enfermedad. A mitad de los años 90 se identificaron los genes causantes de la PQRAD: PKD1 y PKD2<sup>7,8</sup>. Se han identificado otros genes causantes de nefropatía quística autosómica dominante que clínicamente difieren de la PQRAD (GANAB, DNAJB11)<sup>9,10</sup>. PKD1 y PKD2 codifican las poliquistinas 1 y 2, que se localizan en el cilio primario<sup>11</sup>. Las moléculas sobreexpresadas o deficitarias en las células poliquísticas se convirtieron en potenciales dianas terapéuticas, de manera que actualmente hay varios fármacos en estudio como tratamiento de la enfermedad. En 2014 se aprobó en Japón y en 2015 en Canadá y Europa la utilización de tolvaptán para el tratamiento de los pacientes mayores de 18 años con PQRAD en estadios

1-3 al inicio del tratamiento y signos de progresión rápida de la enfermedad. En junio del 2018 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) amplió las indicaciones de tolvaptán a pacientes con PQRAD y estadios 1-4 al inicio del tratamiento y evidencia de rápida progresión ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/jinarc-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/jinarc-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf)) y el mismo año fue aprobado en Estados Unidos para adultos rápidos progresadores sin definir estadio de ERC al inicio del tratamiento<sup>12,13</sup>. Existen escasos ensayos controlados aleatorios prospectivos, así como pocos estudios clínicos que incorporen un diseño experimental para el diagnóstico y el manejo de la PQRAD. Dichos estudios son difíciles de realizar debido al número relativamente bajo de pacientes en cada centro, así como a la heterogeneidad de la presentación clínica de la enfermedad. Las recomendaciones de consenso de las presentes guías clínicas se basan en una búsqueda en la literatura y, en gran medida, en la experiencia y las opiniones de los autores. Se han utilizado la Cochrane Library, MEDLINE y la base de datos de Revisiones Sistemáticas (hasta el 1 de julio del 2019). Se hicieron búsquedas utilizando los términos de búsqueda «PQRAD» o «riñón poliquístico» en combinación con los términos «diagnóstico» o «imágenes» o «gen» o «HTA» o «ERC» o «enfermedad renal crónica» o «insuficiencia renal crónica» o «ERCT» o «enfermedad renal crónica terminal» o «diálisis» o «trasplante» o «infección» o «dolor» o «hígado» o «aneurisma» o «cáncer» o «embarazo» o «niños» o «tolvaptán». En gran medida, seleccionamos las publicaciones de los últimos 10 años, pero no se excluyeron las publicaciones más antiguas relevantes. Se han tenido especialmente en

cuenta las recientes KDIGO (Kidney Disease Improved Global Outcomes) en PQRAD<sup>14</sup>. También se revisaron las listas de referencias de los artículos identificados y seleccionaron aquellos que se juzgó pertinente. Los artículos de revisión se citan con el fin de ofrecer a los lectores más detalles de los que se exponen en estas guías clínicas. Los autores han pretendido que esta guía sea concisa y muy práctica y que uniformice, en la medida de lo posible, la asistencia a los pacientes con PQRAD.

Los autores son miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedades Renales Hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología. Firman las guías en orden alfabético, menos el último autor. Los autores llegaron a un consenso sobre las recomendaciones y consideraron que los beneficios superaban los riesgos potenciales. El documento ha sido sometido a revisión pública por parte de los miembros de la Sociedad Española de Nefrología. Los niveles de evidencia son mayoritariamente bajos: niveles C y D de acuerdo con el Centro para la Medicina Basada en la Evidencia (Universidad de Oxford) (<http://www.cebm.net/?o=1025>). En estas guías se abordan los siguientes aspectos de la enfermedad: diagnóstico, HTA, dolor, evaluación de la progresión de la enfermedad renal, enfermedad renal terminal, poliquistosis hepática, AIC, otras características extrarrenales, tratamiento específico de la enfermedad y PQRAD en los niños. La versión inicial de estas guías fue publicada en el año 2014 y actualizada en 2017<sup>15</sup>.

## Diagnóstico

Dado que la PQRAD es una enfermedad autosómica dominante, los hijos de padres afectados tienen un 50% de probabilidades de desarrollar la enfermedad. Debido a su alta penetrancia, el salto de una generación es muy poco probable. Actualmente, la ecografía se utiliza para detectar y diagnosticar la enfermedad en las personas con un familiar afectado. El diagnóstico de los casos esporádicos, que representan ~10% de los pacientes, se basa en las características clínicas de la enfermedad, pero a veces es preciso un estudio genético, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad. La PQRAD debe distinguirse de otras causas de quistes renales tales como quistes simples, poliquistosis renal autosómica recesiva, nefropatía por mutaciones en *HNF1B* y otras enfermedades renales quísticas (tabla 1). En un adulto, la presencia de riñones quísticos aumentados de tamaño, disminución del filtrado glomerular estimado (FGe), HTA y quistes hepáticos es altamente indicativa de PQRAD. Sin embargo, con frecuencia, no todos estos rasgos clínicos están presentes y el diagnóstico se hace más complicado. En estos casos, el estudio genético resulta de gran utilidad.

El diagnóstico precoz en adultos puede mejorar los factores de riesgo cardiovascular (CV) y permite valorar la indicación de un tratamiento específico modificador de la progresión.

## Recomendaciones

1. Se debe aconsejar a los pacientes diagnosticados de PQRAD que informen a sus familiares de primer grado sobre el diagnóstico

y a los familiares se les debe ofrecer el despistaje de la PQRAD (D).

2. Debe ofrecerse siempre asesoramiento genético (AG) (C).

## Diagnóstico por imagen de la PQRAD

La ecografía es la técnica de imagen más utilizada para el diagnóstico y seguimiento de la PQRAD. Esta técnica está ampliamente disponible, es económica y no requiere radiación o contraste. La nueva generación de ecógrafos proporciona una resolución de hasta 2-3 mm, aunque esto depende del hábito corporal del paciente y de la experiencia del ecografista. La ecografía también es útil para explorar la afectación extrarrenal abdominal de la PQRAD, tal como quistes hepáticos o pancreáticos, que apoyan el diagnóstico de la PQRAD. Sin embargo, no es un buen método de medida del volumen renal total (VRT), especialmente si el diámetro renal es mayor de 17 cm.

Se han definido los criterios diagnósticos mediante ecografía para los familiares de pacientes con mutaciones en el gen *PKD1*<sup>16</sup> o de genotipo desconocido<sup>17</sup> (tabla 2). La sensibilidad de la ecografía clásica para pacientes *PKD1* es significativamente mayor que en los pacientes *PKD2*.

La tomografía computarizada (TC) es más sensible que la ecografía clásica y puede detectar quistes de tan sólo 1-2 mm<sup>18</sup>, así como litiasis. Por otro lado, es mejor que la ecografía en la identificación de tumores renales. Sin embargo, la TC expone a los pacientes a radiación y es más cara, por lo que, aunque permite determinar el VRT, no se usa rutinariamente para su seguimiento.

La resonancia magnética (RM) es más sensible que la ecografía o la TC. Puede ser aún más útil para distinguir el carcinoma de células renales de quistes simples. Resulta ser la mejor técnica de imagen para definir el VRT, especialmente de forma repetida, al no exponer al paciente a radiación. Sin embargo, en muchos centros no es fácilmente accesible. Existen diferentes aproximaciones para determinar el VRT, pero actualmente se considera que la aproximación mediante la fórmula del elipsoide es la más costo-efectiva, aunque la planimetría y los estudios semiautomáticos van ganando terreno<sup>19-22</sup>. Recientemente se han sugerido criterios de diagnóstico de la PQRAD mediante RM<sup>23</sup> (tabla 3).

## Recomendaciones

1. La ecografía es la herramienta diagnóstica de cribado recomendada para los familiares de un caso índice. Se deben utilizar los criterios definidos en la tabla 2 (C).
2. La TC o la RM se deben utilizar en casos dudosos o en aquellos con sospecha de otra patología renal asociada tal como litiasis o tumores (D) o para definir qué pacientes son progresadores rápidos mediante determinación del VRT.
3. La utilización de TC o RM dependerá de la disponibilidad de la técnica. Serían de elección:
  - a. La TC cuando debe evaluarse litiasis (D).
  - b. La RM si se prevé un seguimiento periódico del VRT como en el contexto de ensayos clínicos (D).

Tabla 1 – Diagnóstico diferencial de la PQRAD

Enfermedad	Signos o síntomas diferenciadores	Pruebas diferenciadoras
Enfermedad quística adquirida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia clínica</li> <li>• ERC preexistente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamaño renal suele ser pequeño, al contrario de la nefromegalia quística de la PQRAD; raramente puede existir cierta nefromegalia</li> <li>• Frecuentes quistes hemorrágicos</li> </ul>
Quistes simples	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Común en adultos. Su incidencia aumenta con la edad. Poco frecuente en menores de 40 años</li> <li>• Ausencia de historia familiar y no cumple criterios de Pei</li> <li>• Raramente se complican</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico basado en ecografía: ausencia de ecos internos, pared bien definida, realce acústico, forma esférica u ovoide</li> <li>• Se utiliza la clasificación de Bosniak</li> </ul>
Esclerosis tuberosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angiofibromas faciales, manchas hipomelánicas, fibromas ungueales, placas rugosas, <i>tubers</i> corticales, nódulos subependimarios, astrocitomas gigantes, linfangioleiomiomatosis pulmonar, rabdomiomas cardíacos, angiomiolipomas renales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis mutacional de genes TSC1 y TSC2</li> <li>• Más frecuente angiomiolipomas que quistes. Más frecuentes en TSC2 que en TSC1</li> <li>• Síndrome de genes contiguos TSC2/PKD1: PQRAD de inicio temprano y esclerosis tuberosa por delección que abarca ambos genes</li> <li>• Análisis mutacional gen <i>VHL</i></li> </ul>
Síndrome de Von Hippel-Lindau ( <i>VHL</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma renal, hemangioblastoma retinal o del sistema nervioso central, feocromocitomas, quistes pancreáticos y cistoadenomas epididimarios</li> </ul>	
Enfermedad por mutaciones en el gen <i>HNF1B</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM tipo 2, quistes renales, hipoplasia renal, agenesia renal, riñones hiperecoicos, alteraciones genitales, hipomagnesemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis mutacional gen <i>HNF1-B</i></li> </ul>
Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante por mutaciones en los genes <i>UMOD/MUC1</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefropatía tubulointersticial, gota frecuente o hiperuricemia, a veces quistes en la unión corticomedular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RM muestra a veces quistes en la unión corticomedular</li> <li>• Análisis mutacional del gen <i>UMOD</i> y del gen <i>MUC1</i></li> <li>• Análisis mutacional del gen <i>REN</i></li> </ul>
Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante por mutaciones en el gen <i>REN</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ERC, hipotensión, quistes, hiperuricemia, hiperpotasemia</li> </ul>	
Síndrome orofaciocigital tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solo afecta a mujeres. Letal en varones</li> <li>• Patrón radiológico similar a la PQRAD, pero menor aumento de volumen renal en 70% de pacientes adultas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis mutacional del gen <i>OFD1</i></li> </ul>
Espongiosis renal o ectasia renal precalicilar o enfermedad de Cacchi-Ricci	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de historia familiar o autosómica dominante</li> <li>• Imagen radiada por urografía</li> <li>• Frecuente litiasis</li> <li>• Dilatación de túbulos colectores a nivel de pirámides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>UIV</i></li> </ul>
Poliquistosis renal autosómica recesiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico neonatal-infancia habitualmente</li> <li>• Siempre fibrosis hepática más o menos sintomática</li> <li>• En adultos insuficiencia renal con riñones quísticos de tamaño normal o mínimamente aumentado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis mutacional gen <i>PKHD1</i></li> </ul>
Síndrome HANAC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quistes, hematuria, ERC, rampas musculares, aneurismas intracraneales, cataratas, tortuosidades retinianas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis mutacional en el gen <i>COL4A1</i></li> </ul>

Tabla 1 – (Continuación)

Enfermedad	Signos o síntomas diferenciadores			Pruebas diferenciadoras
Poliquistosis hepática autosómica dominante:	PQRAD	ERCT	PQH	● Análisis mutacional de PRKCSH, SEC63, LRP5 ADPLD-GANAB, ALG8 y SEC61B
● ADPLD-PRKCSH	Ausente o leve	No	Moderada a severa	
● ADPLD-SEC63	Leve	No	Moderada a severa	
● ADPLD-LRP5	Ausente o leve	No	Moderada a severa	
● ADPLD-GANAB	Ausente o leve	No	Moderada a severa	
● ADPLD-ALG8	Ausente o leve	No	Moderada a severa	
● ADPLD-SEC61B	Ausente o leve	No	Moderada a severa	

RM: resonancia magnética; UIV: urografía intravenosa.

Tabla 2 – Criterios diagnósticos ecográficos para PQRAD

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

- Por lo menos 2 quistes en los riñones o 1 quiste en cada riñón en pacientes menores de 30 años
- Por lo menos 2 quistes en cada riñón en pacientes con edades entre 30-59 años
- Al menos 4 quistes en cada riñón en pacientes de 60 años o mayores

Criterios de Pei (2009) para los pacientes con PQRAD con un genotipo desconocido e historia familiar positiva (= criterios de Ravine modificados):

- Tres o más quistes renales (unilaterales o bilaterales) en pacientes de 15 a 39 años
- Dos o más quistes en cada riñón en pacientes de 40 a 59 años

La presencia de menos de 2 quistes renales ofrece un valor predictivo negativo del 100% y puede considerarse suficiente para descartar la enfermedad en personas en riesgo de más de 40 años.

Tabla 3 – Criterios diagnósticos por resonancia magnética para PQRAD

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

- > 10 quistes entre los dos riñones: PQRAD
- < 10 quistes entre los 2 riñones: no PQRAD

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

- < 5 quistes entre los dos riñones: aceptable como donante

4. Ante un resultado no concluyente de las pruebas de imagen se recomienda realizar un estudio genético (D).

### Diagnóstico genético de la PQRAD

En la actualidad, el diagnóstico genético de la PQRAD es asequible, pero sigue teniendo un coste no despreciable, por lo que se indica en ciertas circunstancias.

Las indicaciones para el estudio genético de PQRAD son:

1. Sujetos jóvenes que requieren confirmar/descartar el diagnóstico de PQRAD, tales como familiares de pacientes con PQRAD candidatos a donante vivo con una ecografía no concluyente.
2. Pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD, debido al solapamiento fenotípico con otras enfermedades renales quísticas (tabla 1).
3. Pacientes con diagnóstico por la imagen equívoco o atípico (p. ej., poliquistosis renal marcadamente asimétrica, insu-

ficiencia renal sin significativa nefromegalia); gravedad de la enfermedad muy discordante entre miembros de una misma familia; PQRAD muy leve o de inicio muy temprano o muy grave o con características sindrómicas.

4. Pacientes que desean AG, especialmente las parejas que desean un diagnóstico genético preimplantacional (DGP).
5. Pacientes con HTA o síntomas urológicos de la enfermedad antes de los 35 años, en los que la presencia de una mutación en PKD1 permitiría aplicar el PROPKD score de riesgo de rápida progresión y, por lo tanto, indicar un tratamiento específico.

Recientemente, se han descrito 2 nuevos genes que frecuentemente causan formas atípicas de poliquistosis renal: GANAB y DNAJB11<sup>9,10</sup>. La enfermedad a la que dan lugar mutaciones en estos genes difiere de la PQRAD clásica y se ha cuestionado si se deben denominar PQRAD<sup>24</sup>. Se han descrito mutaciones en el gen GANAB en muy pocas familias y representan aproximadamente el 0,3% del total de casos de poliquistosis renal. Causan un fenotipo renal bastante leve, sin insuficiencia renal, y un fenotipo de poliquistosis hepática de gravedad variable que va desde la ausencia de quistes hepáticos hasta poliquistosis hepática grave. El gen DNAJB11 se ha descrito únicamente en 5 familias como causante de una combinación de poliquistosis renal y enfermedad renal tubulointersticial autosómica dominante (ADTKD) con riñones quísticos de tamaño normal y fibrosis intersticial progresiva con insuficiencia renal de inicio tardío<sup>10</sup>.

El diagnóstico genético rutinario para identificar el gen causante de la enfermedad (PKD1 78% de los casos; PKD2 15%; GANAB 0,3%; DNAJB11 0,1%) es actualmente cuestionable dado que existe una considerable variabilidad clínica asociada a cada gen y al tipo de mutación y, en general, el resultado no suele modificar la aproximación terapéutica de forma significativa. No obstante, cabe destacar que se ha descrito una importante correlación genotipo-fenotipo y posible influencia en la decisión de inicio de tratamiento<sup>25</sup>: las variantes patogénicas PKD1 truncantes (aquellas que generan una proteína con un tamaño inferior al de la proteína normal o hay ausencia de proteína) tienen peor pronóstico que las variantes patogénicas PKD1 no truncantes (aquellas que generan una proteína con un cambio de aminoácido o una inserción/deleción de un número de aminoácidos inferior a 5) y esta información forma parte de algunos scores de riesgo de rápida progresión que permiten indicar un tratamiento específico (véase el apartado Progresión)<sup>26</sup>.



## Recomendaciones

1. El diagnóstico genético de rutina de la PQRAD no está recomendado si el diagnóstico clínico y por imagen es claro (sin grado de recomendación).
2. Las situaciones específicas en las que el diagnóstico genético de PQRAD está indicado son: donante vivo potencial de una familia con PQRAD, pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD jóvenes o con diagnóstico clínico incierto, inicio muy temprano de la enfermedad, DGP y síntomas urológicos o HTA antes de los 35 años para definición del riesgo de rápida progresión e indicación de tratamiento específico (tabla 4) (D).

Actualmente, la metodología más utilizada para el diagnóstico genético de la PQRAD es la secuenciación de los genes causantes mediante secuenciación masiva (también denominada *next-generation sequencing*) o secuenciación clásica de Sanger.

La secuenciación masiva permite la secuenciación simultánea de PKD1, PKD2, GANAB y DNAJB11, junto con un amplio número de otros genes también asociados a enfermedades renales quísticas, reduciendo el tiempo y el coste del análisis mutacional y facilitando información adicional en pacientes con fenotipos atípicos<sup>27-30</sup>. Se conocen actualmente más de 100 genes asociados a quistes renales. Los pacientes con una presentación más temprana y grave de la enfermedad que sus familiares, además de la mutación familiar, pueden tener también alterada la otra copia del gen PKD1 con un alelo hipomórfico (variante de secuencia que genera una proteína parcialmente funcional)<sup>31,32</sup> o con una mutación en otro gen causante de PQRAD como HNF1B o PKHD1<sup>33,34</sup>.

La secuenciación clásica de Sanger implica el análisis secuencial (no simultáneo) de los 46 exones y regiones intrónicas flanqueantes de PKD1 y los 15 de PKD2. Generalmente, se inicia el análisis de PKD1, dado que es el más frecuentemente mutado en la PQRAD<sup>35</sup>. No obstante, si algún familiar ha llegado a ERCT después de los 70 años se inicia el análisis con la secuenciación de PKD2.

Si la secuenciación no permite identificar ninguna variante claramente patogénica (truncante) o una variante de cambio de aminoácido ampliamente descrita en la literatura como patogénica, debe realizarse también la técnica MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), que detecta grandes deleciones y duplicaciones en aproximadamente un 4% de los casos<sup>36</sup>.

La principal limitación del análisis mutacional es que la sensibilidad de la técnica es siempre inferior al 100%, por lo que no identificar una mutación no permite ni descartar ni confirmar la sospecha diagnóstica. No obstante, los estudios en grandes cohortes han reportado una elevada sensibilidad de entre el 88 y el 94%<sup>26</sup>.

Las dificultades del análisis mutacional de los genes causantes de PQRAD residen principalmente en: 1) la elevada heterogeneidad alélica de estos genes, de manera que una misma variante patogénica no se encuentra en más del 2% de familias; 2) la complejidad de PKD1, debido a la existencia de 6 pseudogenes con una secuencia del 98% idéntica en los exones 1-33 de este gen; 3) la dificultad de clasificar las variantes no truncantes en patogénicas, probablemente patogénicas, de significado clínico incierto (VUS), probablemente

benignas, benignas o hipomórficas, y 4) la existencia de mosaïcismo. Por todo ello, es importante que el diagnóstico genético sea realizado por laboratorios con la experiencia apropiada.

El diagnóstico genético basado en el análisis de ligamiento en familias ha quedado en la actualidad obsoleto, debido a que requiere la participación de al menos 3 miembros de la familia diagnosticados de PQRAD con certeza absoluta. Únicamente sería recomendable el análisis de ligamiento en los casos familiares con clínica de PQRAD 100% certera, en los que la secuenciación de los genes causantes de PQRAD no ha identificado ninguna variante patogénica. No puede utilizarse en los pacientes que no tienen antecedentes familiares ni en casos con clínica dudosa de PQRAD. Además, no es aplicable, o puede conducir a falsos resultados, si existen mutaciones *de novo*, alelos hipomórficos<sup>31,32</sup>, recombinaciones o mosaïcismo<sup>37,38</sup>.

## Recomendaciones

1. El análisis mutacional de PKD1, PKD2, GANAB y DNAJB11 es actualmente el método de diagnóstico genético de elección en la PQRAD (D).
2. Es muy recomendable la secuenciación masiva de PKD1, PKD2, GANAB y DNAJB11 junto con un amplio panel de otros genes también asociados a enfermedades renales quísticas en los pacientes que presentan fenotipos atípicos (D).

## Asesoramiento genético en la PQRAD

El consejo o AG, según la Ley de Investigación Biomédica (LIB 14/2007)<sup>39</sup>, es «el procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posibles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genéticos y sus ventajas y riesgos, y, en su caso, para asesorarla en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis». Idealmente debería proveer el AE un equipo multidisciplinar en el que interactúen todos los agentes y especialistas implicados (incluidos genetistas clínicos, moleculares, bioinformáticos y asesores genéticos).

Uno de los objetivos del AE es la acción preventiva en el paciente o la familia en cuanto a la toma de decisiones reproductivas. Durante el proceso del AE se debe informar al paciente de las opciones de las que dispone, pero en ningún caso debe aconsejarse la decisión a tomar.

Las posibilidades, en cuanto a las decisiones reproductivas, para el paciente con PQRAD en nuestro país son las siguientes: 1) asumir el 50% de probabilidades de tener un hijo afectado; 2) selección de embriones mediante test genético preimplantacional (TGP); 3) diagnóstico prenatal; 4) donación de gametos; 5) adopción, y 6) renunciar a tener descendencia. Bajo ningún concepto se puede dirigir la decisión ni juzgar al paciente por la decisión tomada.

El TGP es una técnica de reproducción asistida que incluye un diagnóstico genético de los embriones y la selección de los embriones libres de la enfermedad para su transferencia al útero materno. El TGP para la PQRAD está aprobado por la Comisión Nacional de Reproducción Asistida. Una de las ventajas del TGP con respecto al diagnóstico prenatal es que evita tener que recurrir a la interrupción del embarazo. No obstante, presenta inconvenientes como la necesidad de la identifica-

**Tabla 4 – Indicadores para el diagnóstico genético de PQRAD****a) Características individuales**

Donante vivo potencial: hay que valorar cada caso de forma individualizada teniendo en cuenta la edad, la severidad de la enfermedad en la familia y las pruebas de imagen

Pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD. Especialmente indicado:

- Cuando los hallazgos radiológicos son atípicos (p. ej., asimetría renal muy marcada, múltiples quistes pequeños, insuficiencia renal en presencia de riñones quísticos de tamaño normal)
- En pacientes con una afectación muy leve.
- En pacientes con manifestaciones extrarrenales atípicas de PQRAD.
- Cuando se requiere una relativa información pronóstica, ya que las mutaciones PKD1 truncantes se asocian a un peor pronóstico que las PKD1 no truncantes y las mutaciones PKD2 se asocian a un mejor pronóstico que las PKD1.

Pacientes con un inicio muy precoz de la enfermedad

- En familias con presentación típica de PQRAD, pero con un familiar con presentación muy precoz, el estudio genético puede identificar un alelo hipomórfico además del alelo con la mutación patogénica o un alelo hipomórfico en ambas copias de PKD1
- En pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD y en los que no se han identificado mutaciones en el gen PKHD1 (causante de la poliquistosis renal autosómica recesiva) o con características radiológicas de PQRAD

Pacientes con o sin antecedentes familiares que desean un futuro diagnóstico genético preimplantacional o prenatal

**b) Características familiares**

Familias con múltiples familiares con quistes renales con patrón radiológico atípico de PQRAD, candidatos a un diagnóstico diferencial de otras enfermedades renales quísticas

ción de la variante de secuencia causal (no factible en un 10% de casos), un proceso de fecundación *in vitro* (tratamiento hormonal desaconsejado en mujeres con poliquistosis hepática importante), la tasa de embarazo es aproximadamente del 40%, tiene un elevado coste económico, puede ser cuestionable éticamente (especialmente en casos leves) y se asocia a un importante impacto físico y psicológico sobre todo para la mujer.

**Recomendaciones**

Todo paciente con PQRAD debe tener acceso a AG (A).

Debe informarse al paciente en edad reproductiva de las opciones existentes para no transmitir la enfermedad (A).

No debe dirigirse la decisión, sino que el profesional debe informar para que la pareja tome una decisión autónoma con conocimiento exhaustivo de las posibilidades (A).

El TGP está disponible para los pacientes con PQRAD en España. Al ofrecer la opción de TGP a los pacientes, se deben explicar sus ventajas, inconvenientes y tasa media de embarazo (A).

Es aconsejable el soporte psicológico para el paciente con PQRAD en momentos críticos de su vida como son: el proceso de diagnóstico, la toma de decisiones reproductivas, el manejo del dolor y la necesidad de TRS (B).

## Manejo de la hipertensión arterial y el riesgo cardiovascular

**Introducción**

La HTA es una manifestación muy frecuente en los pacientes con PQRAD. El 60% de los pacientes la desarrollan antes de presentar alteraciones en la función renal<sup>40</sup>. Las técnicas de medida de presión arterial (PA) ambulatoria como la auto-medida de la PA (AMPA) o la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) facilitan el diagnóstico precoz de HTA y de HTA enmascarada, que tiene una prevalencia mayor que en población general hipertensa<sup>41</sup>. La aparición de HTA es más precoz

en los pacientes con mutaciones en PKD1 que en PKD2 y en pacientes poliquísticos con padres hipertensos, afectados o no por la enfermedad<sup>42</sup>. La HTA se asocia con una progresión más rápida a la ERCT y contribuye a aumentar la morbimortalidad CV.

**Patogenia**

Se han implicado varios mecanismos en la patogénesis de la HTA en la PQRAD, pero el principal parece ser la activación del sistema renina-angiotensina (SRA) secundaria a la isquemia intrarrenal producida por la compresión de la vasculatura intrarrenal por los quistes en expansión<sup>43</sup>. Aunque la evidencia sobre una activación sistémica del sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) es contradictoria, la hiperactivación del SRAA intrarrenal podría promover la HTA por sí misma<sup>44</sup>. La disfunción endotelial desde estadios precoces de la enfermedad podría contribuir también a la génesis de HTA. La disfunción del complejo poliquistina 1-poliquistina 2 de los cilios primarios de las células endoteliales empeora la respuesta a las tensiones de cizallamiento, reduciéndose la liberación de óxido nítrico, lo que contribuye a la HTA<sup>45</sup>. Otros mecanismos implicados en la aparición de HTA en poliquistosis son las elevadas concentraciones de eritropoyetina, alteraciones en el manejo tubular del sodio, incremento del tono del sistema nervioso simpático e incremento de los niveles de vasopresina<sup>42,46</sup>.

**Tratamiento**

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

Dado que el principal mecanismo etiológico en la génesis de la HTA parece ser la activación del SRAA, los inhibidores de la ECA (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina

II (ARA-II) deben ser los fármacos antihipertensivos de primera línea. El uso combinado de IECA y ARA-II fue probado en el estudio HALT<sup>47,48</sup> y no mostró beneficios adicionales sobre el uso de uno de ellos ni en progresión de la PQRAD ni en perfil CV, por lo que su uso conjunto no está recomendado. Los bloqueadores de los canales de calcio (por su teórico efecto deletéreo en el agravamiento de la enfermedad) y los diuréticos (porque activan el SRAA) deberían reservarse para los casos de HTA resistente y para aquellos pacientes con insuficiencia renal y sobrecarga hídrica, con lo que los betabloqueantes serían probablemente los fármacos antihipertensivos de segunda línea. A pesar de estas consideraciones teóricas sobre los diuréticos, en los ensayos PKD-HALT la segunda línea de tratamiento tras el bloqueo del SRAA fue un diurético, en consonancia también con las recientes guías europeas sobre HTA en la ERC<sup>49</sup> y la tercera, metoprolol.

### Objetivo de presión arterial

La mayor evidencia disponible en cuanto al objetivo de PA a conseguir en los pacientes con PQRAD proviene de los resultados de los estudios HALT-PKD<sup>47,48</sup>. En general, e igual que en el resto de población con enfermedad renal, se aconseja un objetivo de PA clínica < 140/90 mmHg (idealmente y en caso de buena tolerancia al tratamiento, buscando un objetivo alrededor de 130/80 mmHg)<sup>49</sup>. Sin embargo, en pacientes jóvenes (< 50 años) con función renal normal, el control muy estricto de la PA con un objetivo de PA ambulatoria alrededor de 95-110/60-75 mmHg demostró en el estudio HALT A ventajas frente al control estándar de la PA (< 130/80 mmHg) en cuanto a progresión de la enfermedad y mejoría del perfil CV. Por lo tanto, en este grupo de pacientes parece razonable buscar este objetivo más estricto de PA teniendo en cuenta la tolerancia individual.

### Riesgo cardiovascular global

Parte del mayor riesgo CV que presentan los pacientes con PQRAD va ligado a la presencia de HTA como factor de riesgo, pero también a la aparición y progresión precoz de daño orgánico subclínico. Incluso los pacientes poliquísticos normotensos presentan mayor daño orgánico subclínico que los controles sanos normotensos<sup>50</sup>. La detección precoz y el correcto tratamiento de la HTA y otros factores de riesgo CV debe permitir actuar sobre la progresión de la enfermedad CV hacia el daño orgánico subclínico y la aparición de eventos CV.

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

### Recomendaciones

1. Se deben implementar cambios en el estilo de vida: mantener un peso adecuado, realizar ejercicio aeróbico de forma regular y limitar el consumo de sal a un máximo de 5-6 g/día (C).
2. Se recomienda realizar AMPA o MAPA para conseguir un diagnóstico precoz de HTA (D).
3. Un objetivo de PA ambulatoria muy estricto (PA < 110/75 mmHg) en pacientes jóvenes (< 50 años) con función renal normal sería

planteable. En el resto de los pacientes, el objetivo de PA debería ser similar al de los otros pacientes con ERC (B).

4. El tratamiento farmacológico antihipertensivo debería incluir un inhibidor del SRAA como primera opción, en base a sus teóricas ventajas (C).
5. Se deberá evaluar el riesgo CV y tratar todos aquellos factores de riesgo CV modificables según las guías de ERC (sin grado de recomendación).

### Embarazo en la PQRAD

Las mujeres con PQRAD que presentan insuficiencia renal o HTA podrían tener un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia y pérdida fetal durante el embarazo por su ERC, pero no se ha estudiado específicamente si presentar PQRAD representa un riesgo añadido<sup>51</sup>. El embarazo no está contraindicado en mujeres normotensas con función renal normal. Se debe tener especial atención en aquellas mujeres que reciben tratamiento con estrógenos o progesterona, porque podría agravarse la poliquistosis hepática<sup>14</sup>.

También debería monitorizarse el riesgo de infecciones de orina por presentar mayor predisposición durante el embarazo.

### Recomendaciones

1. El embarazo no se recomienda en mujeres con PQRAD y ERC estadios 3-5, excluyendo a las pacientes trasplantadas (D).
2. Las gestantes hipertensas con PQRAD deberían ser controladas como embarazo de alto riesgo (C).
3. Las mujeres con PQRAD embarazadas, normotensas y con función renal normal no precisan un seguimiento especial, aunque debe prestarse especial atención al control de la PA (sin grado de evidencia).
4. Se recomienda suspender IECA/ARA-II preconcepcional debido a los riesgos de teratogenicidad (C). Así mismo se recomienda suspender tolvaptán durante el embarazo (B) y usar contracepción durante su uso (B).
5. Se desaconseja el proceso de fecundación in vitro, debido al tratamiento hormonal inherente al mismo, en mujeres con poliquistosis hepática importante. (sin grado de evidencia).

### Garcinoma renal

El carcinoma renal no aparece con mayor frecuencia que en otras poblaciones con ERC, pero puede ser más difícil de diagnosticar<sup>52,53</sup>.

### Recomendaciones

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



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

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

DWI: diffusion-weighted imaging; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; <sup>18</sup>F-FDG-PET/TC: tomografía de emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa marcada con flúor-18.

<sup>a</sup> La TC de energía dual permite distinguir la litiasis de ácido úrico de las cálculas.

## Dolor agudo o crónico, infección quística y sangrado

Las principales causas de dolor agudo son pielonefritis, infección quística, hemorragia quística y urolitiasis<sup>54,55</sup>. Pueden ser sintomáticos tanto los quistes renales como los hepáticos. La hemorragia o rotura de quistes suele presentarse como dolor agudo que puede estar acompañado de hematuria macroscópica y/o anemia. La infección quística se presenta con fiebre y dolor lumbar o abdominal. Las pruebas de imagen pueden ayudar al diagnóstico diferencial de las causas de dolor lumbar o abdominal y a localizar el quiste infectado. Las indicaciones y las limitaciones de las diferentes técnicas de imagen en pacientes con PQRAD con dolor, fiebre o sangrado se

resumen en la [tabla 5](#)<sup>56-58</sup>. El cultivo de orina y el hemocultivo pueden ser negativos cuando hay infección quística, lo cual puede dificultar el diagnóstico de confirmación que, estrictamente hablando, requeriría identificación del quiste, punción y cultivo del contenido positivo. Ante esta dificultad se ha propuesto una definición operativa de infección probable de quiste (recomendación 2B) a la que algunos autores añaden la ausencia de evidencia de sangrado intraquístico reciente en la TC sin contraste<sup>56,58-61</sup>. Sin embargo, es posible la coexistencia de infección y hemorragia. Un reciente consenso Delphi internacional avaló esta aproximación, sugiriendo que se puede sustituir el aumento de proteína C reactiva (PCR) por una leucocitosis mayor de 11.000/ $\mu$ l e incluyendo una lista de 18 ítems que permiten aumentar la sospecha diagnóstica si las pruebas de rutina no objetivan otra causa para los síntomas y signos.

El diagnóstico se confirmaría tras la localización por imagen del quiste infectado<sup>62</sup>.

El tratamiento de la hemorragia quística es, en general, sintomático. Se ha comunicado mejoría con ácido tranexámico, un agente antifibrinolítico, pero no hay estudios controlados<sup>63</sup>.

El tratamiento empírico de la infección quística debe cubrir los gérmenes causales más frecuentes, las bacterias gramnegativas entéricas, con antibióticos que tengan buena penetración en quistes como las quinolonas<sup>64</sup>. La penetración quística del meropenem es baja, con niveles intraquísticos 10 veces menores que en plasma<sup>65</sup>. Se ha descrito un aumento de niveles de CA19.9 circulante en pacientes con infección de quistes hepáticos<sup>66</sup>, pero también en los pacientes con PQRAD en general (valores medios 3 veces más altos que en controles y más elevados en pacientes con mayor volumen hepático y mayores valores de gamma glutamil transpeptidasa [GGT])<sup>67</sup>. El 20-36% de los pacientes con PQRAD tienen urolitiasis, que también puede causar dolor agudo. Los cálculos de ácido úrico son más frecuentes que los de oxalato de calcio<sup>68</sup>. Los factores predisponentes incluyen hipocitruuria, hiperoxaluria, hipercalemiuria, hipomagnesuria, posibles defectos de acidificación distal y, sobre todo, la estasis urinaria consecuencia de la compresión del sistema colector por los quistes. El citrato potásico es el tratamiento de elección para la nefrolitiasis úrica, la de oxalato cálcico por hipocitruuria y los defectos distales de acidificación. Las guías KHA-CARI recomiendan usar la TC sin contraste para confirmar el diagnóstico de nefrolitiasis (1B) y, si se identifica, realizar un estudio metabólico (1C), así como corregir los defectos corregibles (2D)<sup>69</sup>. La TC de energía dual diferencia cálculos de ácido úrico de los que contiene calcio<sup>14</sup>.

Varias guías clínicas y documentos recientes han abordado el tratamiento del dolor crónico<sup>14,70</sup>. Las principales causas del mismo son el aumento del tamaño de los riñones o del hígado. En la literatura se han reportado diversos procedimientos invasivos para el control del dolor si falla el tratamiento médico, en general en reportes de casos o pequeñas series de casos (revisado en Chapman et al.<sup>14</sup>). Entre estos se incluyen bloqueo del plexo celiaco, ablación por radiofrecuencia, estimulación de la médula espinal y diversas formas de denervación (simpatosplanctomía toracoscópica, denervación renal laparoscópica y denervación transluminal con catéter) e incluso nefrectomía, especialmente si el paciente ya está en tratamiento sustitutivo de la función renal. Las guías KHA-CARI recomiendan evaluar el dolor crónico y que el paciente participe en el manejo del dolor, enfatizando inicialmente el tratamiento no farmacológico (ambas 1D) y sugieren la decorficación quirúrgica de quistes si el dolor es grave y mantenido (2C)<sup>70</sup>. Un protocolo de denervación, recientemente descrito, mejoró el dolor crónico en un 81% de 44 pacientes. Como maniobra diagnóstica se realiza un bloqueo temporal del plexo celiaco. Si el dolor recurre tras una mejoría inicial, se realiza ablación del plexo celiaco con radiofrecuencia. Si el dolor no mejora, se realiza denervación renal con catéter<sup>71</sup>. En un estudio preliminar la denervación renal con catéter disminuyó el dolor crónico en un grupo mixto de pacientes (n = 11) que incluyó a pacientes con PQRAD<sup>72</sup>. Un concepto reciente es la prevención del dolor. El ensayo aleatorizado controlado en fase 3 estudio TEMPO 3:4 observó una disminución del 36% de la incidencia de episodios de dolor (objetivo secundario) en

pacientes tratados con tolvaptán, que se atribuyó a una menor incidencia de infecciones urinarias, litiasis y hematuria<sup>12</sup>. No obstante, la prevención del dolor no es en estos momentos, por sí misma, una indicación de tolvaptán. El tolvaptán se discute ampliamente en la sección de tratamiento específico de la PQRAD.

## Recomendaciones

### 1. Sangrado:

- Se sugiere tratamiento sintomático de la hemorragia quística mediante reposo en cama, analgésicos y en caso de hematuria, hidratación suficiente para aumentar la diuresis hasta 2-3 l por día (D).
- Se sugiere aconsejar el autotratamiento domiciliario de la hematuria macroscópica, siguiendo instrucciones preestablecidas en pacientes con episodios previos de similares características al actual, salvo que el sangrado sea grave, persistente, en cuyo caso el paciente debe acudir a Urgencias (sin grado de evidencia).
- Se sugiere considerar las siguientes opciones terapéuticas, dependiendo de la magnitud y persistencia de la hemorragia: líquidos intravenosos, transfusión de hemáties en caso de anemia, desmopresina si el FGe es < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sondaje vesical si hematuria con coágulos para evitar la obstrucción de la uretra y, en caso de hemorragia activa grave, la embolización percutánea de la arteria sangrante o la nefrectomía (D).
- Debe realizarse una evaluación de riesgo-beneficio a la hora de instaurar anticoagulantes o antiagregantes en pacientes con historia de hematuria macroscópica (D).

### 2. Infección quística:

- Se recomienda hospitalizar al paciente con infección sintomática de quiste renal o hepático (D).
- El diagnóstico de una probable infección quística puede basarse en los siguientes criterios: a) fiebre > 38 °C; b) dolor localizado en el flanco, y c) PCR > 5 mg/dl (D).
- La elevación de fosfatasa alcalina y CA19.9 respecto a valores basales sugieren infección de quiste hepático (C).
- Es recomendable realizar cultivos de orina y sangre ante la sospecha de infección urinaria o quística (D).
- En caso de sospecha de infección quística, se recomienda antibioterapia empírica con fármacos liposolubles con una buena penetración en quistes y actividad frente a bacterias gramnegativas entéricas, como las quinolonas. Se sugiere ajustar el tratamiento antibiótico de acuerdo con la evolución y las pruebas de sensibilidad (D).
- Se recomienda una duración del tratamiento antibiótico de 4-6 semanas (D).
- Se sugiere añadir un segundo antibiótico (cefalosporinas o carbapenémicos) y realizar pruebas de imagen para reevaluar la presencia de posibles complicaciones si no se observa mejoría dentro de las primeras 72 h (D).
- Se recomienda realizar pruebas de imagen para localizar el quiste infectado en caso de mala evolución con vistas a realizar procedimientos invasivos. Se sugiere que la PET/TAC es

la prueba de elección cuando no se ha localizado el quiste infectado mediante otras técnicas (D).

- i. Se sugiere considerar procedimientos invasivos cuando se ha identificado mediante pruebas de imagen el quiste infectado y no hay respuesta a los antibióticos. Los procedimientos invasivos pueden incluir el drenaje percutáneo o quirúrgico si el diámetro del quiste es > 3-5 cm y la nefrectomía en el caso de quiste enfisematoso, infecciones recurrentes, pacientes candidatos a trasplante con infección quística refractaria reciente o cálculo coraliforme que causa infecciones recurrentes del tracto urinario en presencia de mala o nula función renal (C).

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

### 3. Litiasis:

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

### 4. Dolor crónico:

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

## Tratamiento renal sustitutivo

El curso de la PQRAD es altamente variable y no todos los pacientes progresan a ERCT. La supervivencia renal está afectada por factores no modificables como la edad, género, el gen afectado y el tipo de mutación, y por factores modificables como la HTA, proteinuria y otros<sup>5,73</sup>.

La edad media de comienzo de terapia renal sustitutiva (TRS) de los pacientes con PQRAD es menor que la de los pacientes no afectados de PQRAD y la supervivencia es mayor.

Las complicaciones renales pueden persistir incluso después de alcanzar la ERC avanzada o terminal pero raramente dan lugar a problemas graves. En casos de hematuria franca

no controlable, infección de un quiste o un gran volumen renal se consideraría la nefrectomía.

La enfermedad CV es la principal causa de muerte<sup>73</sup>.

Entre las diferentes modalidades de diálisis, se ha sugerido que la diálisis peritoneal es una opción razonable, oferta un mejor pronóstico y calidad de vida a los pacientes con PQRAD que a aquellos que no son portadores de esta enfermedad como causa de ERC<sup>74,75</sup>. Esta modalidad no debe denegarse ante la sola existencia de nefromegalia quística<sup>76</sup>. Sin embargo, en pacientes con riñones o hígado muy grandes la carencia de espacio puede restringir el área disponible para el intercambio peritoneal y aumentar las posibilidades de hidrotórax y de hernias abdominales. En estos casos debe considerarse la hemodiálisis como mejor opción. Lo mismo podría decirse para aquellos pacientes con diverticulitis recurrente.

El trasplante renal en la PQRAD es la mejor opción de TRS. Tiene resultados similares al resto de pacientes no diabéticos<sup>5,73</sup> y la PQRAD no es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes postrasplante<sup>77</sup>.

La diferencia principal reside en la necesidad de evaluar la existencia de AIC y de decidir si se realiza nefrectomía de un riñón nativo<sup>78</sup> para dejar el espacio necesario para un trasplante renal. No hay suficiente evidencia acerca de si la nefrectomía del riñón nativo debe realizarse pretrasplante o simultánea en el acto del trasplante<sup>79</sup>. La nefrectomía laparoscópica es una buena opción, siempre que el centro tenga experiencia en este tipo de cirugía.

El trasplante renal de donante vivo de forma preventiva muestra una mejor evolución.

Aunque se ha sugerido el uso de los inhibidores de mTOR para reducir el VRT tras el trasplante renal, no existe evidencia suficiente para recomendar su uso como primera línea de tratamiento en los pacientes con PQRAD<sup>80</sup>.

## Recomendaciones

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

## Enfermedad poliquistica hepática

La enfermedad poliquistica hepática es la manifestación extrarrenal más frecuente. Ocurre hasta en un 90% de los pacientes mayores de 35 años<sup>81</sup>. Se define como la presencia de al menos 20 quistes simples en el hígado. Los quistes

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

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

hepáticos suelen aparecer más tardíamente que los renales y tienen un tamaño muy variable<sup>82</sup>.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de quistes hepáticos son la edad, el sexo femenino, los múltiples embarazos, la toma de estrógenos, la terapia hormonal sustitutiva o los anticonceptivos<sup>83</sup>. El volumen hepático tiende a disminuir o no aumentar en mujeres después de los 48 años, poniendo así de manifiesto la importancia del papel hormonal en el desarrollo de quistes<sup>81,82</sup>.

La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos y tan solo una pequeña proporción (20%) desarrolla una enfermedad hepática masiva. La principal sintomatología deriva de la hepatomegalia pudiendo provocar la compresión extrínseca de órganos torácicos y abdominales: distensión abdominal, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, saciedad temprana, náuseas y vómitos, disnea, ortopnea, hernias, prolapso uterino, fracturas costales, malnutrición, pérdida de masa muscular, dolor de espalda, obstrucción venosa (hepática, cava inferior, porta), obstrucción de conductos biliares y otros. El dolor abdominal suele ser la manifestación más frecuente. El parénquima hepático se conserva pese al crecimiento de los quistes hepáticos, por lo que es excepcional que causen insuficiencia hepática. La afectación del conducto biliar es una complicación grave que puede producirse en los pacientes con PQRAD y que hay que tener en cuenta en todo paciente con dolor abdominal. Es más frecuente en varones. La dilatación del conducto biliar se ha descrito entre un 17-40% de los pacientes<sup>84</sup>.

Las alteraciones analíticas que podemos encontrar son: elevación de fosfatasa alcalina y la GGT. Los niveles de bilirrubina suelen ser normales, pero pueden elevarse por compresión del conducto biliar por un quiste. Los niveles de CA19.9 se encuentran elevados en hasta en un 45% de los pacientes con poliquistosis hepática y se correlacionan con el volumen hepático<sup>83</sup>. Se ha propuesto como biomarcador de infección de quiste hepático, ya que sus niveles suelen elevarse durante este proceso y descender con la resolución del mismo<sup>66</sup>. También pueden elevarse: CA125, CEA y AFP.

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

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

Las mujeres deben evitar la toma de anticonceptivos orales o terapia hormonal con estrógenos para no favorecer el crecimiento de los quistes.

Existen opciones terapéuticas médicas y quirúrgicas. Las opciones de tratamiento intervencionista y sus resultados se resumen en la [tabla 6](#). En cuanto al tratamiento médico, los análogos de la somatostatina (octeotrida y lanreotida) son los únicos fármacos que han demostrado que pueden alterar el curso natural de la enfermedad. Según ensayos clínicos, se llega a lograr una reducción del 6% del volumen hepático



durante 1-3 años<sup>85-87</sup>, pero hacen falta estudios que demuestren eficacia a largo plazo.

En modelos animales, otro nuevo análogo de somatostatina, el pasireotida, es más potente y efectivo que los actuales<sup>88</sup>. En general, son bien tolerados, pero pierden su eficacia tras su suspensión. Por el momento, no han sido aprobados por la EMA y solo pueden usarse en el contexto de un ensayo clínico o como uso compasivo en pacientes muy sintomáticos<sup>89</sup>.

Los inhibidores de mTOR no han demostrado su eficacia como único tratamiento ni en combinación con los análogos de somatostatina. El ácido ursodesoxicólico se ha investigado como otra posible alternativa terapéutica, sin resultados definitivos por el momento. Los antagonistas de TGR5 están siendo investigados también<sup>84</sup>.

La eficacia del tolvaptán sobre los quistes hepáticos no está bien caracterizada. Podría actuar sobre los receptores V2 de los colangiocitos reduciendo los niveles de AMPc y, por tanto, la proliferación de los quistes. Solo hay 2 casos en la literatura en los que tolvaptán redujo tamaño hepático.

La enfermedad poliquística hepática puede causar complicaciones agudas, tales como la infección o sangrado quístico. La infección se caracteriza clínicamente por dolor abdominal en hipocondrio derecho junto con fiebre. Generalmente son monomicrobianas. Los gérmenes más habituales causantes de infección son los bacilos gramnegativos (p. ej., *Escherichia coli*). Su vía de entrada es retrógrada por conducto biliar. En la analítica destaca leucocitosis, elevación de velocidad de sedimentación globular, PCR, elevación de bilirrubina, enzimas hepáticas (GOT, GPT), GGT y fosfatasa alcalina.

La determinación de CA19.9 se ha propuesto como biomarcador de infección de quiste hepático ya que sus niveles suelen elevarse durante este proceso y descender con la resolución del mismo<sup>66</sup>.

El diagnóstico suele realizarse por TC o RM, pero la herramienta diagnóstica más sensible para infección quística es la tomografía por emisión de positrones tras la administración 18-fluorodesoxiglucosa (TEP-FGD)<sup>58,90</sup>.

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

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

Otra complicación muy infrecuente son episodios recurrentes de colangitis<sup>91</sup>.

## Recomendaciones

1. Los pacientes con enfermedad poliquística hepática moderada-severa deben evitar tomar estrógenos y fármacos que estimulen la acumulación de AMPc (p. ej., cafeína) (D).
2. En pacientes con poliquistosis hepática leve con terapia de reemplazamiento hormonal debe administrarse la mínima dosis efectiva y a ser posible por vía transdérmica (D).
3. Ante la sospecha de infección quística hepática debe realizarse una TC. El tratamiento de elección es la administración de antibióticos (quinolonas) durante al menos 6 semanas. Si persiste

fiebre a las 72 h de inicio de tratamiento antibiótico debe asociarse una cefalosporina de 3.ª generación. Cuando persisten signos de infección tras 3-5 días de inicio de tratamiento se recomienda la realización de una TEP-FGD para intentar localizar el quiste infectado, si no se localizó con TC o RM. El drenaje percutáneo del quiste bajo control radiológico solo se aconseja si persisten datos de infección, para identificar agente causante (D).

4. La hemorragia intraquística debe diagnosticarse con RM y debe ser tratada con analgésicos (D).
5. El tratamiento de la enfermedad poliquística hepática solo está indicado en pacientes muy sintomáticos. El objetivo es la reducción del volumen hepático. La cirugía de un hígado poliquístico requiere un cirujano experto, dada la anómala anatomía hepática y la alta morbilidad de los procedimientos quirúrgicos en estos casos (C).

## Aneurismas intracraneales

La prevalencia de AIC en pacientes con PQRAD es en torno a un 8-12%, 5 veces superior a la de la población general<sup>92-97</sup>. La edad media de rotura es de 41 años; unos 10 años antes que en la población sin PQRAD<sup>97</sup>. El factor de riesgo más determinante para tener un AIC es la historia familiar positiva para AIC y/o hemorragia subaracnoidea (HSA) que se asocia a una prevalencia del 20-29% frente a 6-9% en los que carecen de antecedentes<sup>94-97</sup>.

Clínicamente, los AIC de la PQRAD son generalmente asintomáticos, el 85% se sitúa en la circulación anterior y mide menos de 7 mm, y pueden ser múltiples en un 20% de los casos. La rotura de un AIC causa una HSA, la complicación más grave de la PQRAD. Se caracteriza por la aparición de cefalea súbita e intensísima acompañada, a veces, de pérdida de consciencia, con consecuencias de muerte (30-60%) o incapacidad grave (30%)<sup>98,99</sup>. El riesgo de rotura se correlaciona con el tamaño del aneurisma y con la existencia de antecedentes familiares de AIC y/o HSA, pero también con la localización, la presencia de saco aneurismático, el consumo de tabaco, la existencia de HTA, la cocaína, la utilización de estrógenos o la anticoagulantes<sup>92,96,98,100,101</sup>. La muerte por causa neurológica supone el 11% (6% rotura de aneurisma, 5% hemorragia cerebral) de las causas de muerte en la PQRAD, por detrás de las cardíacas (36%) e infecciosas (24%)<sup>5</sup>. El riesgo de hemorragia intracraneal es 3 veces más alto en pacientes con PQRAD en TRS que en los no PQRAD y la máxima diferencia se produce en pacientes en hemodiálisis<sup>98</sup>.

La RM sin gadolinio es la técnica de preferencia para diagnosticar AIC ya que evita el contraste yodado de la angiografía TC. Existe acuerdo en la indicación de cribado preventivo en los pacientes con historia familiar o personal de ICA o de HSA<sup>14,96,101</sup>. La tasa de formación de aneurismas de novo en pacientes con cribado previo negativo se ha estimado en 0,32 (IC del 95%, 0 a 0,68) por 100 pacientes-año<sup>96</sup>. En los pacientes con historia familiar positiva y resultados negativos, se aconseja repetir el cribado a los 5 o 10 años<sup>96,101,102</sup>.

El tratamiento de los AIC debe valorarse por equipos multidisciplinares con neurocirujanos y radiólogos intervencionistas de centros experimentados. Los sintomáticos deben ser tratados; los asintomáticos exigen siempre seguimiento y

**Tabla 7 – Aneurismas intracraneales (AIC): manejo en la PQRAD****Indicaciones de detección preventiva, cribado, de AIC en pacientes con PQRAD**

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

**Manejo de los AIC asintomáticos sin rotura (modificado de Williams y Brown RD, *Neurol Clin Pract.* 2013)****A) Se recomienda tratamiento:**

- AIC  $\geq$  12 mm de diámetro
- AIC sintomático
- AIC que se modifica y aumenta

**B) Se puede valorar tratamiento:****1) AIC 7-12 mm de diámetro que cumplan alguna de las siguientes características:**

- Paciente joven
- Localización de alto riesgo (circulación posterior o arteria comunicante posterior)
- Aneurisma sacular

Historia familiar de hemorragia subaracnoidea

**2) AIC < 7 mm de diámetro en pacientes jóvenes que cumplan alguna de las siguientes características:**

- Localización de alto riesgo (circulación posterior o arteria comunicante posterior)
- Aneurisma sacular
- Historia familiar de hemorragia subaracnoidea

**C) No se recomienda tratamiento:**

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

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

AIC: aneurisma intracraneal.

según los casos intervención en función de sus características (tabla 7). El PHASES score es útil para valorar el riesgo de rotura<sup>103,104</sup>.

Es deseable el tratamiento conservador en pacientes poliquísticos con aneurismas < 7 mm de la circulación anterior. Aunque su riesgo de crecimiento es escaso, se recomienda seguimiento radiológico inicial cada 3-6 meses, retrasándolo a anual y cada 2-3 años una vez observada su estabilización<sup>2,94,95,105</sup>. El tratamiento no es inocuo y los eventos iatrogénicos son más frecuentes en la PQRAD que en la población general, tanto para neurocirugía (11,8% vs. 6,4%) como para radiología intervencionista (9,4% vs. 3%)<sup>106</sup>.

Es importante no olvidar los factores modificables para disminuir el riesgo de aparición y crecimiento de aneurismas en la población general y en la PQRAD (dejar de fumar, control de la PA y riesgo CV).

En general, no se recomienda el cribado universal de AIC<sup>14,96,101,105</sup> y se indica solo en casos de historia familiar o personal, profesiones de riesgo, preparación de cirugía electiva mayor y ansiedad del paciente a pesar de la información adecuada (tabla 7). Siendo el trasplante renal una cirugía electiva mayor no hay acuerdo sobre la realización previa de cribado de AIC.

La indicación, el tiempo y la frecuencia del cribado para aneurismas es discutida. Algunos autores proponen el cribado universal basándose en la dificultad de obtener una buena historia familiar, la presencia no despreciable de aneurismas en los casos sin antecedentes y un índice de rotura mayor en algunas series de la habitualmente descrita<sup>96,107,108</sup>. La decisión de hacer un cribado universal depende de la accesibilidad a métodos de cribado, la incidencia de AIC y de su rotura, la morbimortalidad consecuente, las acciones terapéuticas posibles y sus resultados. La selección de los grupos estudia-

dos es también determinante, siendo posible que en algunas subpoblaciones como la japonesa y finlandesa el riesgo sea mayor<sup>96,101</sup>.

Flahault et al.<sup>96</sup> revisan su experiencia en la Clínica Mayo, de forma exhaustiva, y la información disponible analizando con especial atención el índice de rotura de aneurismas por 100 pacientes año en las series publicadas<sup>94,95,102,107</sup> y en un grupo formado por 6.095 pacientes poliquísticos de ensayos clínicos, sin cribado de imagen, con seguimiento clínico de 19.400 pacientes-año. Confirma la importancia de los antecedentes familiares, destacando como antecedente de más peso la historia de HSA que la presencia de AIC, aunque la mayoría (> 60%) de pacientes con AIC no tenían antecedentes familiares. El índice de rotura de aneurisma, en pacientes sin cribado previo, es de 0,04 por 100 pacientes-año (IC del 95%, 0,01 a 0,06) y se reafirman en la indicación de cribado, restringida a los casos con antecedentes familiares según la tabla 7. Sin embargo, los ensayos clínicos suelen reclutar a pacientes con función renal más conservada y tanto la incidencia de AIC como de HSA aumenta con la progresión de la enfermedad renal, siendo más alta en hemodiálisis. Así, en el ensayo REPRISE, que incluyó a pacientes con peor función renal, la incidencia de rotura fue 0,19 por 100 pacientes-año (IC del 95%, 0 a 0,40)<sup>13</sup>.

**Recomendaciones**

1. La exploración más idónea para detectar AIC es la angiografía mediante RM sin gadolinio. Si esta no es posible, la angiografía TC es una alternativa aceptable (C).
2. La detección preventiva de AIC debe realizarse solo en las situaciones indicadas en la tabla 7 (D).

3. Los AIC asintomáticos deben ser evaluados en colaboración con neurocirugía y radiología intervencionista de acuerdo con las orientaciones de la [tabla 7](#) (C).
4. Está indicada una TC cerebral urgente si un paciente con PQRAD desarrolla cefalea aguda intensa con o sin pérdida de consciencia (C).
5. Todos los aneurismas sintomáticos deben tratarse (C).
6. El tipo de tratamiento del AIC debe decidirse en una sesión multidisciplinaria personalizada y puede incluir pinzamiento quirúrgico del cuello del aneurisma o tratamiento endovascular con coil de platino (C).

## Poliquistosis renal autosómica dominante en la infancia

La mayor parte de las manifestaciones clínicas (renales y extrarrenales) de la PQRAD se producen durante la edad adulta. No obstante, la enfermedad se tiene ya al nacer y se puede diagnosticar en niños, recién nacidos e, incluso, fetos<sup>109</sup>.

Las Guías KDIGO<sup>14</sup> y el consenso radiológico internacional para las enfermedades renales quísticas en niños<sup>110</sup> abordan el diagnóstico de la PQRAD en Pediatría:

- No existen criterios radiológicos específicos para niños. Los criterios de Pei se derivaron de pacientes mayores de 15 años y tienen baja sensibilidad en niños más pequeños.
- En menores de 15 años con una historia familiar positiva, la presencia de un quiste renal, nefromegalia o ambos debe de ser considerado altamente indicativo de PQRAD. No se recomienda estudio genético rutinario, dado que no se dispone de un tratamiento específico, dirigido a la patogenia de los quistes, aprobado en niños (véanse indicaciones de estudio genético).
- En ausencia de una historia familiar de PQRAD y en ausencia, también, de otros datos indicativos de una enfermedad quística diferente, la presencia de riñones grandes y con quistes es indicativa de PQRAD. Debe de realizarse una ecografía a los padres y a los abuelos (especialmente si los padres tienen menos de 40 años) y si estos no presentan la enfermedad se recomienda estudio genético.

En la PQRAD, prenatalmente pueden verse (aunque no necesariamente) riñones grandes, hiperecogénicos e incluso con quistes. No obstante, la principal causa de hiperecogenicidad renal bilateral prenatal son las anomalías en el gen HNF1B<sup>111</sup>.

En la PQRAD pediátrica distinguimos 2 presentaciones:

1. Niños con clínica precoz (menos de un 2% de los niños): en las ecografías prenatales ya se evidencian riñones grandes, hiperecogénicos y con múltiples quistes. Clínicamente, presentan insuficiencia renal e HTA en los primeros meses-años de la vida y puede ser indistinguible clínicamente de la poliquistosis renal autosómica recesiva. Aquí se incluye a los niños con secuencia Potter y significativa morbimortalidad perinatal/neonatal. Las formas graves y precoces de PQRAD suelen estar causadas por mutaciones en múltiples genes causantes de enfermedades renales quísticas

y, en ocasiones, pueden estar implicados alelos PKD1 hipomórficos<sup>33</sup> (véase la sección de diagnóstico genético). En general los niños que presentan riñones aumentados de tamaño en la ecografía tienden a tener más manifestaciones clínicas que los niños con riñones de tamaño normal<sup>109</sup>.

2. Niños asintomáticos con diagnóstico precoz: aquí incluiríamos los niños con antecedentes familiares de PQRAD y que presentan algún quiste en la ecografía prenatal o en los primeros meses de vida. La gran mayoría de estos niños estarán asintomáticos durante toda la edad pediátrica y presentarán ERC en la edad adulta. Sin embargo, se ha sugerido que tienen peor pronóstico que aquellos diagnosticados en edades posteriores de la vida<sup>109,112,113</sup>.

La mayor parte de los niños tienen pocos o ningún síntoma durante la infancia, aunque algunos pueden desarrollar quistes renales, HTA, hematuria macroscópica, dolor abdominal, masa abdominal y, menos frecuentemente, insuficiencia renal<sup>112,114-116</sup>. El bajo peso al nacimiento en sí mismo puede predisponer a un inicio más precoz de la ERCT en pacientes con PQRAD<sup>117</sup>.

El cribado ecográfico rutinario de los niños asintomáticos, con uno de los padres afectados de PQRAD, sigue siendo un tema controvertido, dado que no existe un tratamiento específico aprobado en menores de 18 años y además un resultado ecográfico normal podría ser falsamente tranquilizador. Por un lado, es deseable no efectuar exploraciones innecesarias y, por otro, ya que la PQRAD se inicia en la infancia, es importante identificar precozmente factores de riesgo de progresión de la enfermedad que nos puedan proporcionar el mayor potencial para una intervención temprana efectiva. El principal es la HTA que, aunque infrecuente, puede aparecer en la infancia.

Se estima una prevalencia de HTA entorno al 20% en niños y adultos jóvenes (hasta 21 años) con PQRAD<sup>118</sup>. La MAPA indica una tasa de HTA del 31, el 42 y el 35% durante el día, la noche o 24 h, respectivamente. En el momento de la determinación de la MAPA, un 95% de los niños tenían una función renal normal<sup>119</sup>. Estos porcentajes son probablemente sobreestimados por un sesgo en cuanto la gravedad de las cohortes pediátricas. Hay evidencia de que en niños con PQRAD la HTA borderline puede incrementar la hipertrofia del ventrículo izquierdo reforzando la necesidad de un óptimo control<sup>120</sup>.

Los IECA ofrecen un potencial beneficio para mejorar el deterioro de la función CV y la pérdida de función renal con el tiempo en niños con HTA borderline (PA entre el percentil 75-95)<sup>121</sup>.

Las manifestaciones extrarrenales son excepcionales durante la edad pediátrica.

Las recomendaciones en la edad pediátrica se basan en un hecho fundamental: no disponemos de un tratamiento específico (dirigido a la patogenia de los quistes) aprobado en niños. Las recomendaciones serán diferentes cuando dispongamos de un tratamiento específico aprobado para niños.

### Recomendaciones

1. El cribado para PQRAD en hijos de padres poliústicos es cuestionable desde el punto de vista ético en ausencia de un tratamiento específico (sin grado de evidencia).

2. Debe efectuarse estudio por imagen en hijos de padres poliquísticos que presenten HTA o hematuria (sin grado de evidencia).
3. Debe efectuarse estudio genético en niños con manifestaciones muy precoces y graves, para evaluar la contribución al fenotipo de otros genes implicados en enfermedades quísticas renales (D).
4. Todos los niños con PQRAD con enfermedad sintomática deben ser seguidos por un nefrólogo pediátrico (D).
5. Debe controlarse la PA a todo hijo de un paciente con poliquistosis en cada visita de rutina con su pediatra (D).
6. Si se detecta HTA, se debe iniciar tratamiento con IECA (sin grado de evidencia).
7. No se aconseja la evaluación rutinaria de manifestaciones extrarrenales en la infancia (sin grado de evidencia).

### Tratamiento específico de la poliquistosis renal autosómica dominante

En el 2015 la EMA aprobó la utilización de tolvaptán, un antagonista del receptor V2 de la vasopresina, expresados fundamentalmente en la nefrona distal y túbulo colector, para ralentecer el desarrollo quístico y la progresión de la enfermedad renal. Este medicamento está indicado para pacientes adultos con PQRAD en estadios de ERC 1-4 con datos evidentes de rápida progresión (véase la sección Recomendaciones para la valoración en la progresión de la PQRAD). El tolvaptán disminuye los niveles de AMPc en las células quísticas y reduce la secreción de fluidos al interior del quiste, así como la proliferación celular. No podemos excluir la posibilidad de que el tolvaptán tenga otros mecanismos adicionales de renoprotección, a través de efectos sobre la hemodinámica renal (hiperfiltración glomerular o efecto antiinflamatorio). El objetivo del tratamiento con tolvaptán es inhibir la acción de la vasopresina sobre los receptores V2 de forma continuada. La administración de tolvaptán se debe asociar siempre a las medidas clásicas de renoprotección como cambios en el estilo de vida, control de la HTA, preferentemente con bloqueantes del SRAA.

Varios estudios aleatorizados con más de 1.000 pacientes han mostrado que el tolvaptán reduce el incremento del VRT, mejorando los síntomas provocados por el VRT, como el dolor. En el estudio TEMPO 3:4 (1.445 pacientes de 18-55 años con Ccr  $\geq$  60 ml/min y VRT  $\geq$  750 ml con una duración de 3 años) se redujo el crecimiento del VRT un 49% y la caída del FGe medido por la inversa de la creatinina plasmática un 26% comparado con placebo<sup>12</sup>. Una extensión de este estudio, el TEMPO 4:4, mostró persistencia de estos efectos positivos, sobre todo sobre el FGe, de tal forma que el comienzo más temprano del tolvaptán se asoció a mejor conservación de FG<sup>122</sup>. En pacientes con ERC 2-4 más avanzada y con edades entre 18-65 años, el estudio REPRISÉ mostró al año de tratamiento con tolvaptán una reducción de la caída del GFR del 35% (2,34 vs 3,61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo tratado con tolvaptán vs. placebo)<sup>13</sup>. Otros estudios han comunicado un efecto sostenido y acumulativo del tolvaptán hasta 11 años después<sup>123</sup>. El impacto del tolvaptán sobre la pérdida de FGe es, en términos porcentuales, similar al del bloqueo de SRA en otras nefropatías.

Se debe realizar una cuidadosa selección de aquellos pacientes candidatos a iniciar el tratamiento con tolvaptán,

valorando contraindicaciones, efectos adversos y estilo de vida del paciente, por lo que la decisión se debe tomar conjuntamente (apartado Valoración de la rápida progresión en la PQRAD).

Entre sus efectos adversos, el 65-95% de los pacientes que inician tratamiento con tolvaptán presentan acuaresis<sup>122</sup>, por lo que los pacientes han de tener fácil acceso a agua y mantener una ingesta líquida en consonancia. Como consecuencia, algunos pacientes pueden presentar hipernatremia, por lo que es importante insistir en la necesidad de beber agua cuando se tenga sed, incluido por la noche si se levantan a orinar y durante el tratamiento monitorizar este parámetro. Un porcentaje variable de pacientes no llegan a tolerar la poliuria y abandonan el tratamiento.

Existe una especial llamada de control a la hepatotoxicidad idiosincrática, poco frecuente, pero con posibilidad de daño hepático grave. Con el fin de controlar este efecto, se deben monitorizar las transaminasas y las pruebas de función hepática mensualmente durante los primeros 18 meses de tratamiento y cada 3 meses a partir de los 18 meses ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002788/WC500187921.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002788/WC500187921.pdf)).

Existen situaciones clínicas que se deben tener en consideración al iniciar el tratamiento con tolvaptán, como son la presencia de antecedentes de hiperuricemia-gota, el uso de diuréticos, la diabetes mellitus o problemas urinarios que impidan un flujo urinario elevado. Dichas situaciones pueden empeorar potencialmente con el uso del tolvaptán. tolvaptán (Jinarc<sup>®</sup>, Otsuka Pharmaceutical SA) debe administrarse 2 veces al día. La dosis matutina al menos 30 minutos antes del desayuno y la segunda dosis 8 h después con o sin alimentos. El régimen de dosis será:

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

Tras la dosis inicial, se irá escalando dosis hasta alcanzar el máximo de 120 mg/día. Este escalado de dosis y a juicio del nefrólogo puede realizarse entre 1 y 4 semanas. Los pacientes se deben mantener con la dosis más alta de tolvaptán tolerada.

Se recomienda evaluar la osmolaridad urinaria, en la primera orina de la mañana (antes de la toma matutina) para confirmar la toma del tolvaptán y la consecución de su objetivo en aquellos pacientes al inicio y seguimiento del tratamiento con tolvaptán. Una reducción por debajo de los 275-295 mOsm/kg se considera ideal en la mayoría de los casos, aunque en aquellos pacientes en una fase temprana de la PQRAD podría considerarse una reducción de hasta 200 mOsm/kg, más sensibles a los efectos acuaréticos del tolvaptán. Existe controversia sobre titular la dosis de tolvaptán en función de la osmolaridad urinaria. Según recomendaciones americanas<sup>124</sup>, el objetivo de tratamiento sería alcanzar una osmolaridad urinaria inferior a 280 mOsm/l en la primera orina de la mañana, antes de la dosis matutina. De manera que si esto se alcanza con la dosis mínima de tolvaptán no haría falta seguir escalando dosis, facilitando la tolerancia. Sin embargo, aunque parece razonable buscar formas de individualizar la dosis, hay que hacer varias consideraciones y



de hecho Chebib et al.<sup>124</sup> sugieren que son necesarios más estudios en este sentido:

- a. La osmolaridad urinaria no se usó para guiar la dosificación de tolvaptán en los ensayos clínicos, por lo tanto, el ajuste de dosis en función de osmolaridad urinaria no ha sido testada en un ensayo clínico y debería considerarse experimental.
- b. El objetivo del tratamiento con tolvaptán es inhibir la acción de la vasopresina sobre los receptores V2 de forma continuada. Si al aumentar la dosis, se consigue un aumento mayor de la osmolaridad urinaria, esto implica que con la dosis anterior los receptores V2 no estaban bloqueados suficientemente.
- c. En la PQRAD se produce un defecto progresivo en la capacidad de concentración de la orina (resistencia parcial a ADH, diabetes insípida nefrogénica parcial), un fenómeno común a toda ERC avanzada pero magnificado en la PQRAD por la presencia de quistes que distorsionan la arquitectura renal y limitan la capacidad para formar un adecuado gradiente de concentración osmolar corticomedular. Como consecuencia, estos pacientes pueden tener niveles altos de ADH a pesar de, y precisamente por, tener poliuria con una osmolaridad urinaria baja. Esto es, en un paciente concreto puede resultar difícil distinguir una osmolaridad urinaria baja pero no muy baja por haber alcanzado un grado razonable de bloqueo de los receptores V2 o por que el paciente tiene una incapacidad para concentrar la orina debido a la PQRAD y, como consecuencia de eso, tiene una hiperactivación de ADH, con activación persistente de los receptores V2.
- d. El principal argumento a favor de ajustar la dosis según osmolaridad urinaria sería facilitar la tolerancia clínica al limitar el efecto acuareático: la tolerancia a los efectos acuareáticos suele ser menor cuando el FGe está más conservado, ya que los pacientes suelen partir de un menor volumen de diuresis (al no haber desarrollado todavía la incapacidad para concentrar la orina) y tienen una mayor respuesta diurética, dado su mayor FGe. En este sentido, la discusión de la magnitud de los síntomas con el paciente podría orientar el ajuste de dosis para mejorar la tolerancia.

#### **Recomendaciones (véase la sección Recomendaciones para la valoración en la progresión de la PQRAD)**

1. Puede considerarse el tratamiento con tolvaptán para los pacientes con PQRAD hasta los 60 años de edad y criterios de rápida progresión en estadios 1-3b de ERC y excepcionalmente estadio 4 (D).
2. Se recomienda que la indicación de tratamiento sea compartida entre paciente y nefrólogo una vez valoradas las características clínicas y el estilo de vida del paciente (D).
3. Se recomienda tener en consideración y valorar los efectos adversos, sobre todo la hepatotoxicidad durante el tratamiento con tolvaptán (D).
4. Se recomienda iniciar tratamiento con tolvaptán con 45 mg en la mañana y 15 mg a las 8 h de la dosis matutina y aumentar hasta alcanzar 90/30 mg como la mayor dosis tolerable (D).
5. Se recomienda evaluar la osmolaridad urinaria en la primera orina de la mañana, al inicio y seguimiento del tratamiento con

tolvaptán para confirmar el cumplimiento terapéutico y la eficacia del mismo. (D)

#### **Valoración de la rápida progresión en la PQRAD**

El tolvaptán es el único medicamento modificador de la progresión de la PQRAD aprobado por la EMA para la PQRAD. Sobre la base de la variabilidad clínica mencionada y los criterios de inclusión de los ensayos clínicos, la actual indicación de tolvaptán según la EMA es «El tratamiento de adultos con PQRAD categoría G1-G4 con evidencia de rápida progresión de la enfermedad» ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jinarc-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jinarc-epar-product-information_en.pdf); consultado 21 Ago 2019). La EMA no especifica qué considera rápida progresión. La indicación de la EMA no aclara qué se entiende por rápida progresión.

Para definir adecuadamente rápida progresión es necesario comprender la historia clínica de la enfermedad, que, como término medio, es de 6 décadas. Así, en la PQRAD, la función renal permanece normal durante las primeras décadas de la vida, a pesar del crecimiento del VRT, por lo que en esta etapa es especialmente útil valorar el VRT para determinar el pronóstico<sup>125</sup>. Por otra parte, el espectro clínico de la poliquistosis es amplio; hay pacientes que solo desarrollan un número limitado de quistes bilaterales, que probablemente no llevarán a una pérdida de función renal que requiera tratamiento de reemplazo renal, mientras que en el otro extremo existen formas neonatales graves de la enfermedad.

De esta manera reconocemos 2 situaciones:

- a. El paciente que ya está perdiendo FGe rápidamente.
- b. El paciente que todavía está en la etapa inicial de estabilidad aparente de la función renal durante las primeras décadas de la vida pero que ya tiene datos que hacen prever una rápida progresión de la ERC. Estos datos pueden ser una previsión de rápida progresión en base a datos genéticos y clínicos o una constatación de que la rápida progresión ya está ocurriendo a nivel subclínico en forma de un rápido aumento del VRT. La identificación de factores de riesgo para la rápida progresión de la ERC permitirá adelantar el inicio del tratamiento a los pacientes de alto riesgo e iniciarlo antes de que se llegue a la etapa de rápida pérdida de FGe.

Un problema adicional es que se considera rápida progresión desde el punto de vista del FGe. Existe una definición de consenso de KDIGO: pérdida de más de 5 ml/min/1,73 my/año de FGe. Pero esta definición parece demasiado estricta para pacientes con PQRAD, que tiene una historia natural larga (60 años). De hecho, la pérdida media de FG del grupo placebo en los ensayos clínicos de tolvaptán fue 3,6-3,8 ml/min/año. De una forma práctica, se puede considerar que progresa rápido todo aquel paciente que necesita TRS antes de la edad media de comienzo del TRS en España, es decir en torno a 65 años.

Los principales factores de riesgo de progresión de la ERC en la PQRAD son genéticos, el VRT y la HTA. Los factores genéticos dependen del gen mutado (una variante patogénica en PKD1 tiene peor pronóstico) y del tipo de variante de secuen-

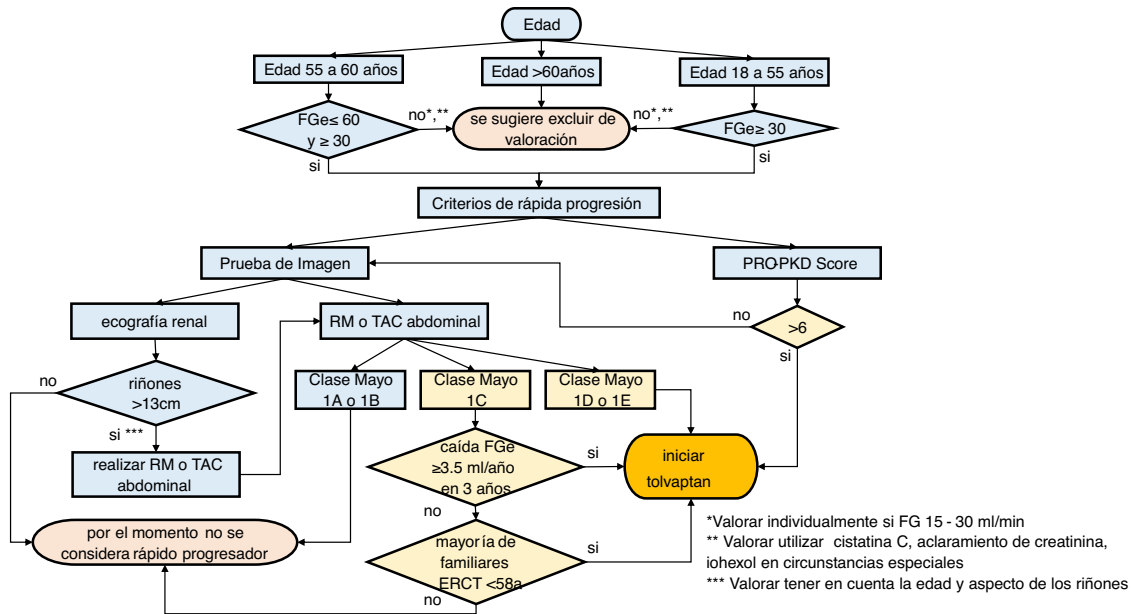


Figura 1 – Algoritmo para la evaluación de rápida progresión en la PQRAD.

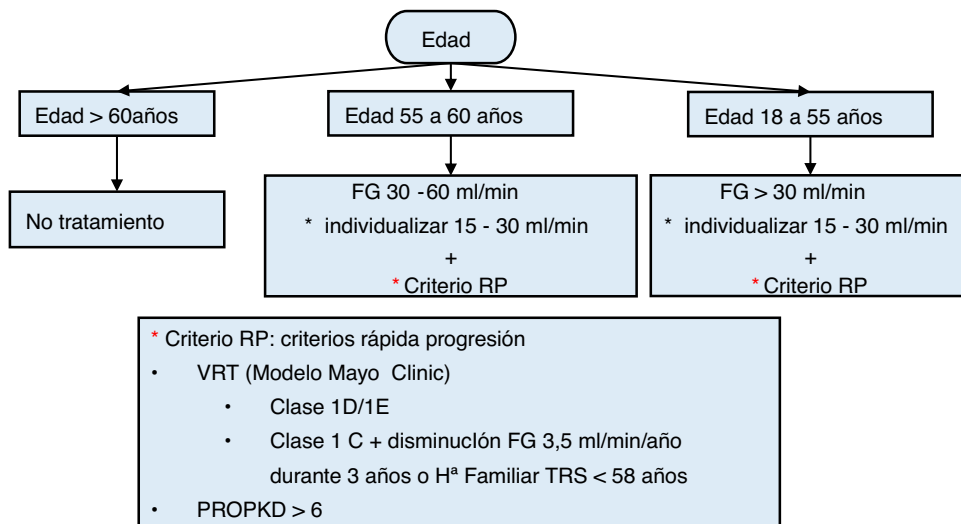


Figura 2 – Algoritmo simplificado para la evaluación de rápida progresión en la PQRAD.

cia (siendo más graves las de tipo truncante)<sup>126</sup>. El VRT es el mejor predictor de la progresión de la ERC<sup>125,127</sup>. Conforme aumenta el volumen renal, mayor es la velocidad de descenso del FGe<sup>125</sup>, aunque existen resultados de ensayos clínicos discordantes, donde una mejoría del VRT no se acompaña de una mejoría en la evolución del FGe<sup>128</sup>. La HTA se asocia con un mayor VRT<sup>41</sup>.

El Working Group of Inherited Kidney Diseases (WGIKD) de la European Dialysis and Transplant Association (EDTA) junto al grupo de European Renal Best Practice Guidelines (ERBP) propusieron una definición de rápida progresión en la PQRAD que ha quedado actualmente obsoleta como lo mencionan en su página web (<http://www.european-renal-best-practice.org/content/erbp-documents-topic>; consultado 20 Ago 2019).

Basándonos en la evidencia proporcionada por los estudios TEMPO3/4, TEMPO 4/4 y REPRISE, proponemos los siguientes criterios para definir rápida progresión:

1. Sugerimos dejar de utilizar el algoritmo de la EDTA/ERBP.
2. Sugerimos incluir en la valoración de rápida progresión a pacientes hasta 60 años. La edad media de ERCT en España es de 65 años. Consideramos rápido progresador a aquel paciente con PQRAD que precise TRS antes de la edad media de TRS en España (D).
3. Sugerimos incluir, para valoración de rápida progresión, a pacientes con FGe > 30 ml/min. A nivel individual, se puede considerar tratamiento con FGe > 15 ml/min (D).
4. Sugerimos que los pacientes entre 55 y 60 años deben tener un FG < 60 ml/min al inicio del tratamiento. Si con esta edad el FG es > de 60 ml/min difícilmente alcanzarían la necesidad de TRS antes de los 65 años (D).

5. Sugerimos que todo paciente debe tener una medición del VRT mediante RM o TC (o en casos con síntomas antes de los 35 años puede ser suficiente un estudio genético que muestre mutación truncante en PKD1) para valorar el inicio de tratamiento con tolvaptán.

6. Sugerimos considerar rápido progresador al paciente que cumpla uno de los siguientes criterios (figs. 1 y 2), algoritmo simplificado:

- i. VRT ajustado por altura, en pacientes con afectación simétrica bilateral, perteneciente a la clasificación de la Mayo 1D o 1E (C) o
- ii. score PRO-PKD > 6 (C) o
- iii. VRT ajustado por altura en pacientes con afectación simétrica bilateral perteneciente a la clasificación de la Mayo 1C:

a. Si el declive retrospectivo de FGe de los últimos 3 años es  $\geq 3,5$  ml/año (correspondiente a la disminución promedio de FGe en pacientes de la clase 1D de la clasificación de la Clínica Mayo) o

b. si la mayoría de los familiares alcanzaron la ERCT antes de los 58 años (edad media de TRS en Europa para PQRAD) (D).

7. A la hora de definir el declive de FGe, debemos tener en cuenta las siguientes consideraciones (D).

- i. Hay medicaciones que modifican el FGe, incluyendo AINE, IECA, ARA2, fenofibrato que deben tenerse en cuenta (B).
- ii. Deben descartarse otras causas más allá de la PQRAD que justifiquen una caída de FGe (C).

8. A la hora de definir el FGe, debemos tener en cuenta las siguientes consideraciones (D):

i. En la práctica clínica habitual se utiliza el FGe sobre la base de la creatinina sérica (ecuación CKD-EPI o MDRD4 en caso de FG < 60). Sin embargo, esto es solo una estimación que solo aplica a las personas que tienen una masa muscular esperable para su sexo o edad.

ii. La ecuación resulta errónea y no se recomienda su utilización para personas que tienen más masa muscular de la esperada (p. ej., deportistas) o menos (p. ej., malnutrición).

iii. Si se sospecha que las fórmulas de FGe no pueden aplicarse a un paciente concreto, existen alternativas:

- Aclaramiento de creatinina en orina de 24 h.
- Medir el FGe con aclaramiento de iohexol.
- Medición de cistatina C.

9. Sugerimos que el VRT sea evaluado mediante RM (C).

i. En estos momentos la RM sin gadolinio es el gold standard para medir el VRT cuando los 2 riñones están aumentados de tamaño. La utilización de la fórmula del elipsoide es aceptable para medir el VRT. Se recomienda la distinción en «típica» y «atípica» respecto a la morfología renal (B).

ii. En pacientes con riñones > de 13 cm de diámetro por ecografía, sugerimos valorar: en función de la edad (riñones poco aumentados de tamaño en adultos jóvenes pueden

indicar rápida progresión mientras que no es así en edades avanzadas) y del aspecto renal (p. ej., un gran quiste renal no es significativo pero sí lo son múltiples quistes que aumentan el tamaño renal) hacer una RM basal y repetir cada 3-5 años si el paciente no está en tratamiento con tolvaptán (D).

iii. Las mediciones seriadas del VRT no son recomendables en la práctica clínica habitual, si el diámetro renal es normal, ni durante el tratamiento con tolvaptán, aunque pueden resultar de interés en situaciones clínicas concretas (D). Los centros que no tengan acceso a RM pueden:

- a. Referir al paciente a un centro con unidad de PQRAD.
- b. Utilizar el PRO-PKD si el paciente ha presentado síntomas urológicos o HTA antes de los 35 años.
- c. Hacer una TC puntual y evaluar según clasificación de la Mayo.

### Conflicto de intereses

Los autores no manifiestan ningún conflicto de interés. Otsuka Pharmaceutical no ha intervenido en la elaboración de las guías. Su participación ha consistido exclusivamente en la financiación del maquetaje de las mismas.

### Agradecimientos

Las guías clínicas españolas de PQRAD están avaladas por la Sociedad Española de Nefrología (SEN), la Red Española de Investigación Renal (REDinREN RD016/0006) y la asociación de pacientes: Asociación de Investigación y de Información sobre las Enfermedades Renales Hereditarias (AIRG-E).

Se expresa un especial agradecimiento a los nefrólogos españoles que han aportado sus correcciones a este documento de consenso: Rafael J. Esteban de la Rosa (Hospital Virgen de la Nieves, Granada) en nombre del GEPAD; Eduardo Parra Moncasi (Hospital Miguel Servet, Zaragoza); Francisco Roca Oporto (Hospital de Poniente, Almería); Jonay Pantoja (Hospital Peset, Valencia), y Ramón Saracho (Hospital de Galdakao, Bilbao).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia Iglesias C, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis*. 1983;2:630-9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(83\)80044-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(83)80044-4).
2. Suwabe T, Shukoor S, Chamberlain AM, et al. Epidemiology of autosomal dominant polycystic kidney disease in Olmsted County. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15:69-79, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.05900519>.
3. Neumann HPH, Jilg C, Bacher J, et al. Epidemiology of autosomal-dominant polycystic kidney disease: An in-depth clinical study for south-western Germany. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1472-87, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs551>.
4. Morales Garcia AI, Martinez Atienza M, Garcia Valverde M, et al. Overview of autosomal dominant polycystic kidney disease in the south of Spain. *Nefrologia*. 2018;38:190-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.07.002>.

5. Martínez V, Comas J, Arcos E, et al. Renal replacement therapy in ADPKD patients: A 25-year survey based on the Catalan registry. *BMC Nephrol.* 2013;14:186, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-186>.
6. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2013;61 1 Suppl 1, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.11.031>. A7, e1-476.
7. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* (80). 1996;272:1339-42, <http://dx.doi.org/10.1126/science.272.5266.1339>.
8. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell.* 1994;77:881-94, [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90137-6](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(94)90137-6).
9. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, et al. Mutations in GANAB, encoding the glucosidase iialpha subunit cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. *Am J Hum Genet.* 2016;98:1193-207, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.05.004>.
10. Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, et al. Monoallelic mutations to DNAJB11 cause atypical autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet.* 2018;102:832-44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.03.013>.
11. Carney EF. Polycystic kidney disease: Cyst growth and cilia in ADPKD. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:555, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2013.160>.
12. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367:2407-18, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1205511>.
13. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1930-42, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1710030>.
14. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt K-U, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Executive summary from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2015;88:17-27, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.59>.
15. Ars E, Bernis C, Fraga G, et al. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29 Suppl 4:iv95-105, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu186>.
16. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criterion for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* (London). 1994;343:824-7, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)92026-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(94)92026-5).
17. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:205-12, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008050507>.
18. Wood CG 3rd, Stromberg LJ 3rd, Harmath CB, et al. CT and MR imaging for evaluation of cystic renal lesions and diseases. *Radiographics.* 2015;35:125-41, <http://dx.doi.org/10.1148/rg.351130016>.
19. Bhutani H, Smith V, Rahbari-Oskoui F, et al. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88:146-51, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.71>.
20. Bae KT, Sun H, Lee JG, et al. Novel methodology to evaluate renal cysts in polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2014;39:210-7, <http://dx.doi.org/10.1159/000358604>.
21. Bae KT, Tao C, Wang J, et al. Novel approach to estimate kidney and cyst volumes using mid-slice magnetic resonance images in polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2013;38:333-41, <http://dx.doi.org/10.1159/000355375>.
22. Bae K, Park B, Sun H, et al. Segmentation of individual renal cysts from MR images in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1089-97, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.10561012>.
23. Pei Y, Hwang Y-H, Conklin J, et al. Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:746-53, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014030297>.
24. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic complexity of autosomal dominant polycystic kidney and liver diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:13-23, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2017050483>.
25. Cornec-Le Gall E, Audrezet M-P, Rousseau A, et al. The PROPKD Score: A new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:942-51, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2015010016>.
26. Audrezet M-P, Cornec-Le Gall E, Chen J-M, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Comprehensive mutation analysis of PKD1 and PKD2 in 700 unrelated patients. *Hum Mutat.* 2012;33:1239-50, <http://dx.doi.org/10.1002/humu.22103>.
27. Bullich G, Domingo-Gallego A, Vargas II, et al. A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases. *Kidney Int.* 2018;94:363-71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.027>.
28. Trujillano D, Bullich G, Ossowski S, et al. Diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease using efficient PKD1 and PKD2 targeted next-generation sequencing. *Mol Genet genomic Med.* 2014;2:412-21, <http://dx.doi.org/10.1002/mgg3.82>.
29. Rossetti S, Hopp K, Sikkink RA, et al. Identification of gene mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease through targeted resequencing. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:915-33, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011101032>.
30. Eisenberger T, Decker C, Hiersche M, et al. An efficient and comprehensive strategy for genetic diagnostics of polycystic kidney disease. *PLoS One.* 2015;10:e0116680, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0116680>.
31. Vujic M, Heyer CM, Ars E, et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles mimic the renal manifestations of ARPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1097-102, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2009101070>.
32. Rossetti S, Kubly VJ, Consugar MB, et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2009;75:848-55, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.686>.
33. Bergmann C, von Bothmer J, Ortiz Bruchle N, et al. Mutations in multiple PKD genes may explain early and severe polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:2047-56, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010101080>.
34. Audrezet M-P, Corbiere C, Lebbah S, et al. Comprehensive PKD1 and PKD2 mutation analysis in prenatal autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:722-9, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014101051>.
35. Torra R, Badenas C, Darnell A, et al. Number 10-1996J. *Am Soc Nephrol.* 1996;7:2142-51.
36. Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA, et al. Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. *Kidney Int.* 2008;74:1468-79, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.485>.



37. Harris PC, Rossetti S. Determinants of renal disease variability in ADPKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17:131-9, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2009.12.004>.
38. Devuyst O, Pei Y. Next-generation sequencing for detection of somatic mosaicism in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2020;97:261-3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.11.019>.
39. Ley de Investigación Biomédica [consultado 16 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>.
40. Ecker T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: Early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:194-200.
41. Sans Atxer L, Roca-Cusachs A, Torra R, et al. [Relationship between renal size and blood pressure profile in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal failure]. *Nefrologia.* 2010;30:567-72, <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.May.10418>.
42. Ho TA, Godefroid N, Gruzon D, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease is associated with central and nephrogenic defects in osmoregulation. *Kidney Int.* 2012;82:1121-9, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.225>.
43. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1990;323:1091-6, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199010183231602>.
44. Schrier RW. Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1888-93, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008080882>.
45. Rahbari-Oskoui F, Williams O, Chapman A. Mechanisms and management of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:2194-201, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft513>.
46. Schmid M, Mann JF, Stein G, et al. Natriuresis-pressure relationship in polycystic kidney disease. *J Hypertens.* 1990;8:277-83 [consultado 6 Feb 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2159509>.
47. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2014;371:2255-66, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402685>.
48. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2014;371:2267-76, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402686>.
49. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Kardiol Pol.* 2019;77:71-159, <http://dx.doi.org/10.5603/KP.2019.0018>.
50. Sans L, Pascual J, Radosevic A, et al. Renal volume and cardiovascular risk assessment in normotensive autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e5595, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000005595>.
51. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994;5:1178-85.
52. Keith DS, Torres VE, King BF, Zincki H, Farrow GM. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994;4:1661-9.
53. Jilg CA, Drendel V, Bacher J, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Prevalence of renal neoplasias in surgical kidney specimens. *Nephron Clin Pract.* 2013;123(1-2):13-21, <http://dx.doi.org/10.1159/000351049>.
54. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1477-85, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp0804458>.
55. Lanktree MB, Chapman AB. New treatment paradigms for ADPKD: Moving towards precision medicine. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:750-68, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.127>.
56. Jouret F, Lhommel R, Devuyst O, et al. Diagnosis of cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: Attributes and limitations of the current modalities. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3746-51, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs352>.
57. Alam A, Perrone RD. Managing cyst infections in ADPKD: An old problem looking for new answers. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1154-5, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03270509>.
58. Jouret F, Lhommel R, Beguin C, et al. Positron-emission computed tomography in cyst infection diagnosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1644-50, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06900810>.
59. Suwabe T, Ubara Y, Higa Y, et al. Infected hepatic and renal cysts: Differential impact on outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2009;112:c157-63, <http://dx.doi.org/10.1159/000214211>.
60. Suwabe T, Ubara Y, Sumida K, et al. Clinical features of cyst infection and hemorrhage in ADPKD: New diagnostic criteria. *Clin Exp Nephrol.* 2012;16:892-902, <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-012-0650-2>.
61. Lantinga MA, de Sevaux RGL, Drenth JPH. 18F-FDG PET/CT during diagnosis and follow-up of recurrent hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2015;84:61-4, <http://dx.doi.org/10.5414/CN108495>.
62. Lantinga MA, Darding AJM, de Sevaux RGL, et al. International Multi-Specialty Delphi Survey: Identification of diagnostic criteria for hepatic and renal cyst infection. *Nephron.* 2016;134:205-14, <http://dx.doi.org/10.1159/000446664>.
63. Peces R, Aguilar A, Vega C, Cuesta E, Peces C, Selgas R. Medical therapy with tranexamic acid in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with severe haematuria. *Nefrologia.* 2012;32:160-5, <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11210>.
64. Sallee M, Rafat C, Zahar J-R, et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1183-9, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01870309>.
65. Hamanoue S, Suwabe T, Ubara Y, et al. Cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease: Penetration of meropenem into infected cysts. *BMC Nephrol.* 2018;19:272, <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-018-1067-2>.
66. Kanaan N, Goffin E, Pirson Y, Devuyst O, Hassoun Z. Carbohydrate antigen 19-9 as a diagnostic marker for hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:916-22, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.12.023>.
67. Fukasawa H, Kaneko M, Niwa H, Yasuda H, Kumagai H, Furuya R. Carbohydrate antigen 19-9 is significantly elevated in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2018;23:210-6, <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12988>.
68. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 1993;22:513-9, [http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386\(12\)80922-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386(12)80922-x).
69. Mallett A, Lee VW, Mai J, et al. KHA-CARI Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Guideline: Pharmacological management. *Semin Nephrol.*

- 2015;35:582-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.10.010>, e17.
70. Savige J, Tunnicliffe DJ, Rangan GK. KHA-CARI Autosomal Dominant Kidney Disease Guideline: Management of chronic pain. *Semin Nephrol.* 2015;35:607-11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.10.013>, e3.
71. Casteleijn NF, van Gastel MDA, Blankestijn PJ, et al. Novel treatment protocol for ameliorating refractory, chronic pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2017;91:972-81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.12.007>.
72. de Jager RL, Casteleijn NF, de Beus E, et al. Catheter-based renal denervation as therapy for chronic severe kidney-related pain. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:614-9, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfx086>.
73. Perrone RD, Ruthazer R, Terrin NC. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: Contribution of extrarenal complications to mortality. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:777-84, <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2001.27720>.
74. Jankowska M, Chmielewski M, Lichodziejewska-Niemierko M, Jagodziński P, Rutkowski B. Peritoneal dialysis as a treatment option in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2015;47:1739-44, <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-015-1087-9>.
75. Janeiro D, Portoles J, Tato AM, et al. Peritoneal dialysis can be an option for dominant polycystic kidney disease: An observational study. *Perit Dial Int.* 2015;35:530-6, <http://dx.doi.org/10.3747/pdi.2014.00029>.
76. Khan S, Giuliani A, Crepaldi C, Ronco C, Rosner MH. Peritoneal dialysis for patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Perit Dial Int.* 2017;37:384-8, <http://dx.doi.org/10.3747/pdi.2016.00273>.
77. Roozbeh J, Malekmakan L, Harifi MM, Tadayon T. Posttransplant outcomes of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease versus other recipients: A 10-year report from south of Iran. *Exp Clin Transplant.* 2018;16:676-81, <http://dx.doi.org/10.6002/ect.2016.0163>.
78. Stiasny B, Ziebell D, Graf S, Hauser IA, Schulze BD. Clinical aspects of renal transplantation in polycystic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2002;58:16-24, <http://dx.doi.org/10.5414/cnp58016>.
79. Glassman DT, Nipkow L, Bartlett ST, Jacobs SC. Bilateral nephrectomy with concomitant renal graft transplantation for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol.* 2000;164 3 Pt 1:661-4, <http://dx.doi.org/10.1097/00005392-200009010-00011>.
80. Wüthrich RP, Kistler AD, Serra AL. Impact of mammalian target of rapamycin inhibition on autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Transplant Proc.* 2010;42 9 Suppl:S44-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.07.008>.
81. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet.* 2019;393(10174):919-35, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32782-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32782-X).
82. Judge PK, Harper CHS, Storey BC, et al. biliary tract and liver complications in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2738-48, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2017010084>.
83. Gevers TJG, Drenth JPH. Diagnosis and management of polycystic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:101-8, <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2012.254>.
84. Van Aerts RMM, van de Laarschot LFM, Banales JM, Drenth JPH. Clinical management of polycystic liver disease. *J Hepatol.* 2018;68:827-37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.024>.
85. Drenth JPH, Chrispijn M, Nagorney DM, Kamath PS, Torres VE. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology.* 2010;52:2223-30, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24036>.
86. Hogan MC, Masyuk TV, Page L, et al. Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: Results after 2 years. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3532-9, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs152>.
87. Neijenhuis MK, Gevers TJG, Nevens F, et al. Somatostatin analogues improve health-related quality of life in polycystic liver disease: A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:591-8, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13301>.
88. Masyuk TV, Radtke BN, Stroope AJ, et al. Pasireotide is more effective than octreotide in reducing hepatorenal cystogenesis in rodents with polycystic kidney and liver diseases. *Hepatology.* 2013;58:409-21, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26140>.
89. Griffiths J, Mills MT, Ong ACM. Long-acting somatostatin analogue treatments in autosomal dominant polycystic kidney disease and polycystic liver disease: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032620>.
90. Masoumi A, Reed-Gitomer B, Kelleher C, Bekheirnia MR, Schrier RW. Developments in the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4:393-407, <http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.s1617>.
91. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4, <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0047-y>.
92. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:269-76.
93. Gibbs GF, Huston J 3rd, Qian Q, et al. Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2004;65:1621-7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00572.x>.
94. Irazabal MV, Huston J 3rd, Kubly V, et al. Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1274-85, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.09731110>.
95. Xu HW, Yu SQ, Mei CL, Li MH. Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke.* 2011;42:204-6, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.578740>.
96. Flahault A, Joly D, Sanchis IM, et al. Screening for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:1242-4, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.14691218>.
97. Nurmonen HJ, Huttunen T, Huttunen J, et al. Polycystic kidney disease among 4,436 intracranial aneurysm patients from a defined population. *Neurology.* 2017;89:1852-9, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000004597>.
98. Yoo DJ, Agodoa L, Yuan CM, Abbott KC, Nee R. Risk of intracranial hemorrhage associated with autosomal dominant polycystic kidney disease in patients with end stage renal disease. *BMC Nephrol.* 2014;15:39, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-15-39>.
99. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ungprasert P, et al. Subarachnoid hemorrhage in hospitalized renal transplant recipients with autosomal dominant polycystic kidney disease: A nationwide analysis. *J Clin Med.* 2019;8, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm8040524>.
100. Ring T, Spiegelhalter D. Risk of intracranial aneurysm bleeding in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2007;72:1400-2, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002488>.
101. Zhou Z, Xu Y, Delcourt C, et al. Is regular screening for intracranial aneurysm necessary in patients with autosomal

- dominant polycystic kidney disease? A systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2017;44(1-2):75–82, <http://dx.doi.org/10.1159/000476073>.
102. Schrier RW, Belz MM, Johnson AM, et al. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: A prospective ten-year follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1023–8, <http://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000118527.74850.66>.
  103. Greving JP, Wermer MJH, Rinkel GJE, Algra A. Unruptured intracranial aneurysms: Why we must not perpetuate the impasse for another 25 years —Authors' reply. *Lancet Neurol.* 2014;13:538, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70092-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70092-4).
  104. Williams LN, Brown RD. Management of unruptured intracranial aneurysms. *Neurol Clin Pract.* 2013;3:99–108, <http://dx.doi.org/10.1212/CPJ.0b013e31828d9f6b>.
  105. Chebib FT, Torres VE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Core curriculum 2016. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:792–810, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.037>.
  106. Rozenfeld MN, Ansari SA, Mohan P, Shaibani A, Russell EJ, Hurley MC. Autosomal dominant polycystic kidney disease and intracranial aneurysms: Is there an increased risk of treatment? *Am J Neuroradiol.* 2016;37:290–3, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A4490>.
  107. Flahault A, Trystram D, Nataf F, et al. Screening for intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease is cost-effective. *Kidney Int.* 2018;93:716–26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.08.016>.
  108. Malhotra A, Wu X, Matouk CC, Forman HP, Gandhi D, Sanelli P. MR angiography screening and surveillance for intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease: A cost-effectiveness analysis. *Radiology.* 2019;291:400–8, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2019181399>.
  109. Boyer O, Gagnadoux M-F, Guest G, et al. Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosed in utero or at birth. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:380–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-006-0327-8>.
  110. Gimpel C, Avni EF, Breysem L, et al. Imaging of kidney cysts and cystic kidney diseases in children: An International Working Group Consensus Statement. *Radiology.* 2019;290:769–82, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2018181243>.
  111. Decramer S, Parant O, Beaufile S, et al. Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:923–33, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006091057>.
  112. Shamshirsaz AA, Bekheirnia RM, Kamgar M, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in infancy and childhood: Progression and outcome. *Kidney Int.* 2005;68:2218–24, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00678.x>.
  113. Nowak KL, Cadnapaphornchai MA, Chonchol MB, Schrier RW, Gitomer B. Long-term outcomes in patients with very-early onset autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2016;44:171–8, <http://dx.doi.org/10.1159/000448695>.
  114. Sweeney WEJ, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:675–92, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-010-1656-1>.
  115. Selistre L, de Souza V, Ranchin B, Hadj-Aissa A, Cochat P, Dubourg L. Early renal abnormalities in children with postnatally diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:1589–93, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-012-2192-y>.
  116. Reddy BV, Chapman AB. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:31–42, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-016-3364-y>.
  117. Orskov B, Christensen KB, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Low birth weight is associated with earlier onset of end-stage renal disease in Danish patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;81:919–24, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.459>.
  118. Marlais M, Cuthell O, Langan D, Dudley J, Sinha MD, Winyard PJD. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease: A meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2016;101:1142–7, <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2015-310221>.
  119. Massella L, Mekahli D, Paripović D, et al. Prevalence of hypertension in children with early-stage ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:874–83, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11401017>.
  120. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int.* 2008;74:1192–6, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.397>.
  121. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:820–9, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02810608>.
  122. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: The TEMPO 4 4 Trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;32:1262, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfx043>.
  123. Edwards ME, Chebib FT, Irazabal MV, et al. Long-term administration of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:1153–61, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01520218>.
  124. Chebib FT, Hogan MC, El-Zoghby ZM, et al. Autosomal dominant polycystic kidney patients may be predisposed to various cardiomyopathies. *Kidney Int Reports.* 2017;2:913–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2017.05.014>.
  125. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: A simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:160–72, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013101138>.
  126. Cornec-Le Gall E, Audrezet M-P, Chen J-MM, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1006–13, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012070650>.
  127. Grantham JJ, Torres VE. The importance of total kidney volume in evaluating progression of polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12:667–77, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.135>.
  128. Meijer E, Visser FW, van Aerts RMMM, et al. Effect of lanreotide on kidney function in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: The DIPAK 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320:2010–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.15870>.