

# Progresión de la insuficiencia renal en la poliquistosis renal

A. Gonzalo y M. Rivera

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

En la última década, el conocimiento de la genética en la poliquistosis renal autosómica dominante (PKAD) ha avanzado notablemente. Un gen de la PKAD (designado PKD1) se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 16<sup>1</sup>, y además se ha establecido la heterogeneidad genética (diferentes defectos genéticos producen la misma enfermedad) al identificarse familias con PKAD no ligadas al gen PKD1 y designadas como PKD2 o no PKD1<sup>2,3</sup>. La incidencia de la enfermedad y las manifestaciones clínicas también se han reconsiderado. En Europa, el 5-10 % de los pacientes en programas de diálisis tienen PKAD, pero en la región de Ferrara, en Italia, la incidencia es del 20 %<sup>4</sup>. Los quistes renales se han identificado desde la decimo-segunda semana de gestación<sup>5</sup>. Muy lentamente los quistes crecen y destruyen el tejido funcional. Las manifestaciones de la enfermedad varían desde la detección de quistes renales en el momento del nacimiento hasta su identificación en personas asintomáticas de ochenta años. Pero estos ejemplos extremos son raros y, en general, los síntomas se presentan en la tercera o cuarta décadas y el 50 % de los pacientes llega a la insuficiencia renal terminal aproximadamente a los sesenta años<sup>6,7</sup>.

Sin embargo, la evolución de la enfermedad tiene una gran variabilidad individual e intrafamiliar. Así, aunque la edad media del comienzo de la diálisis es de cincuenta y dos años<sup>7,8</sup>, el rango de edades varía entre 26-75<sup>7</sup> y 35-75<sup>8</sup>. Estos datos corresponden a estudios realizados en la última década y, por lo tanto, reflejan la inclusión de pacientes de edad avanzada en los programas de diálisis.

Gretz<sup>9</sup> ha identificado recientemente el sexo como un factor independiente que influye desfavorablemente en el curso de la enfermedad. En su estudio, la edad media al comienzo de la diálisis es de cincuenta y dos años en los hombres y cincuenta y ocho años en las mujeres. Sin embargo, otros autores<sup>6-8</sup> no han encontrado diferencias significativas en las curvas de supervivencia renal entre ambos sexos.

Correspondencia: Dra. A. Gonzalo.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Ramón y Cajal.  
Carretera de Colmenar, km 9,100.  
28034 Madrid.

## Mecanismo de formación de los quistes

La PKAD es una enfermedad multiorgánica, en la cual ciertos defectos estructurales (aneurismas saculares, divertículos y hernias), defectos del colágeno (prolapso de la válvula mitral) y formación de quistes en riñón, hígado y páncreas parecen ser manifestaciones de una alteración en la matriz extracelular. Esta teoría se basa en datos de observación histológica, modelos de experimentación animal y cultivos de células del epitelio quístico humano<sup>10-13</sup>.

Milutinovic<sup>10</sup> observa que en la biopsia renal de pacientes en riesgo de PKAD, que posteriormente desarrollarán quistes, el estudio ultraestructural muestra una membrana basal glomerular duplicada y fragmentada. También se ha observado que la membrana basal tubular que rodea a los quistes está muy engrosada (unas 20 veces el grosor de una membrana basal tubular normal). Y lo que es más importante, estudios en cultivo de tejido quístico muestran que su composición está alterada. El contenido en laminina y colágeno tipo IV está disminuido. Además, la fibronectina, un componente de la matriz extracelular, está aumentada en el intersticio y áreas peritubulares<sup>11</sup>. Se piensa actualmente que la alteración en la matriz extracelular contribuye a la citogénesis modificando las interacciones en la célula matriz<sup>12</sup>. Estas interacciones son: crecimiento celular, citodiferenciación y quizá expresión genética. Si esta hipótesis es correcta, la proliferación celular se alteraría como fenómeno secundario y, de forma similar, cambios secundarios en la citodiferenciación que afectan a la polaridad celular modificarían las características secretoras de la célula. De este modo, la proliferación celular sin secreción produce un tumor o adenoma, mientras que la proliferación celular aumentada, acompañada de secreción tubular<sup>13</sup>, produce un quiste.

## Efecto de la dieta de restricción proteica

Los estudios sobre la eficacia de la dieta de restricción proteica en la PKAD son limitados. En 1972, Kluthe y cols.<sup>14</sup> describen que estos pacientes tienen la tasa media de deterioro de función renal más baja de todo el grupo de pacientes tratado con restricción proteica. Oldrizzi y cols.<sup>15</sup> observan también que 17 pacientes con PKAD y

dieta de restricción proteica (0,6 g/kg/día) tienen una tasa media de deterioro inferior a la de cinco pacientes con dieta libre. Alvestrand y cols.<sup>16</sup> analizan la evolución de la insuficiencia renal en nueve pacientes antes y después de instaurar una dieta de restricción proteica, y destacan que la progresión es más lenta con la dieta hipoproteica. Gretz y cols.<sup>17</sup> analizan 45 pacientes con dieta libre y cinco con restricción proteica (0,3 g/kg/día). El intervalo medio de tiempo para que la creatinina aumente de 6 mg/dl a 10 mg/dl es de diez meses en el primer grupo y veintisiete meses en el segundo. En el reciente estudio de Ihle y cols.<sup>18</sup>, que es prospectivo y randomizado, los cinco pacientes con restricción proteica (0,4 g/kg/día) tienen una tasa media de deterioro significativamente inferior a la de siete pacientes con dieta libre (0,75 g/kg/día).

Sin embargo, otros autores<sup>19-21</sup> concluyen que la dieta de restricción proteica no influye significativamente en el ritmo de deterioro. Locatelli y cols.<sup>20</sup> refieren una evolución similar en pacientes con dietas de 1 y 0,6 gramos de proteínas por kilo y día, respectivamente.

Aunque las conclusiones respecto a la eficacia de la dieta de restricción proteica en la progresión de la insuficiencia renal en patología humana son tentativas<sup>22</sup>, con los datos actuales se puede afirmar que los pacientes con una dieta de restricción proteica «estricta» tienen una evolución de la insuficiencia renal más lenta que los pacientes con dieta libre. Esta conclusión se basa en estudios realizados con un número limitado de pacientes, en análisis retrospectivos o con un tiempo de observación relativamente corto, o bien el análisis incluye una población no seleccionada de diversa etiología.

Por otra parte, la experiencia clínica muestra que las dietas con un contenido proteico inferior a 0,6 g/kilo y día son prácticamente imposibles de realizar. Además, esta dieta implica también una restricción en el contenido de cloruro sódico y fósforo y, por lo tanto, representa un ajuste dietético múltiple.

### Influencia de la hipertensión

La PKAD se caracteriza por una progresión de la insuficiencia renal relativamente lenta si se compara con otras nefropatías (particularmente glomerulonefritis y nefropatía diabética). En la mayoría de las enfermedades renales, incluida la PKAD, se admite que la hipertensión constituye un factor de riesgo que acelera la progresión de la insuficiencia renal. Los estudios sobre la influencia de la hipertensión en la PKAD relacionan la tasa de deterioro (regresión lineal de la inversa de la creatinina sérica respecto al tiempo) con la media de las tensiones arteriales obtenida durante todo el período de seguimiento en cada paciente. Utilizando la regresión lineal, algunos autores han descrito una correlación significativa entre ambas variables<sup>19, 23, 24</sup>, es decir, los valores más altos de tensión arterial se asocian con una tasa de deterioro más rápida. Otros, sin embargo, no han encontrado una relación sig-

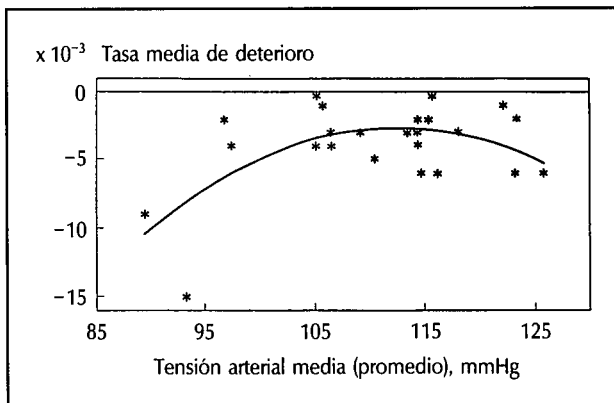


Fig. 1.—Relación entre la tasa media de deterioro y la tensión arterial media.  $p = 0,004$ .

nificativa<sup>25-27</sup>. Utilizando la regresión polinómica (cuadrática), esta relación se ajusta —en el caso de la tensión arterial media— a una parábola negativa<sup>28</sup>. Es decir, las cifras de tensión arterial media inferiores a 105 mmHg (equivalente a 139/88 mmHg) o superiores a 120 mmHg (equivalente a 160/100 mmHg) presentan un ritmo de deterioro rápido, mientras que los valores comprendidos entre estas cifras tienen un ritmo de deterioro moderado (fig. 1). Esta relación es coherente con la experiencia clínica, que muestra que, además de la hipertensión, la hipotensión (o el excesivo control tensional) agravan la progresión de la insuficiencia renal.

Es necesario tener en cuenta que la incidencia de hipertensión en la PKAD es elevada —varía, según las series, entre el 52 y el 92 %<sup>7, 29-34</sup>—. Y, por otra parte, no todos los pacientes evolucionan a la insuficiencia renal terminal. El tratamiento precoz de la hipertensión, así como un adecuado control en el balance de sal y agua, pueden retrasar o incluso evitar la progresión a la insuficiencia renal terminal.

### Bibliografía

1. Reeders ST, Breuning MH, Davies KE, Nicholls RD, Jarman AP, Higgs DR, Pearson PL y Weatherall DJ: A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Nature*, 317:542-544, 1985.
2. Kimberling WJ, Fain PR, Kenyon JB, Goldgar D, Sujansky E y Gabow PA: Linkage heterogeneity of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*, 319:913-918, 1988.
3. Romeo G, Devoto M, Costa G, Roncuzzi L, Catizone L, Zucchelli P, Gemino GG, Keith T, Weatherall DJ y Reeders ST: A second genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*, 2:8-10, 1988.
4. Del Senno L, Paoli Vitali E, Zamorani G, Piva R, Hanau S, Buzzoni D, Bernardi F, Storari A, Limone GL y Farinalli A: Use of 3'HVR genomic probe for presymptomatic diagnosis of adult polycystic kidney disease in northern Italy: comparison of DNA analysis and renal ultrasonographic data. *Nephrol Dial Transplant*, 3:752-755, 1988.
5. Reeders ST, Gal A, Propping P, Waldherr R, Davies KE, Zerres K, Ho-

- genkamp T, Schmidt W, Dolata MM y Weatherall DJ: Prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease with a DNA probe. *Lancet*, 2:6-8, 1986.
6. Churchill DN, Bear JC, Morgan J, Payne RH, McManamon PJ y Gault MH: Prognosis of adult onset polycystic kidney disease reevaluated. *Kidney Int*, 26:190-193, 1984.
  7. Gonzalo A, Rivera M, Quereda C y Ortuño J: Clinical features and prognosis of adult polycystic kidney disease. *Am J Nephrol*, 10:470-474, 1990.
  8. Davies F, Coles GA, Harper PS, Williams AJ, Evans C y Cochlin D: Polycystic kidney disease re-evaluated: a population-based study. *Quart J Med*, 79:477-458, 1991.
  9. Gretz N, Zeier M, Geberth S, Strauch M y Ritz E: Is gender a determinant for evolution of renal failure? A study in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 14:178-183, 1989.
  10. Milutinovic J y Agodoa LY: Potential causes and pathogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron*, 33:139-144, 1990.
  11. Ojeda JL, Ros MA, Icardo JM y García-Porrero JA: Basement membrane alterations during development and regression of tubular cysts. *Kidney Int*, 37:1270-1280, 1990.
  12. Gabow PA: Polycystic kidney disease: Clues to pathogenesis. *Kidney Int*, 40:989-996, 1991.
  13. Grantham JJ, Uchic M, Cragoe EJ Jr, Kornhaus J, Grantham JA, Donoso V, Mangoo-Karim R, Evan A y McAteer J: Chemical modification of cell proliferation and fluid secretion in renal cysts. *Kidney Int*, 35:1379-1389, 1989.
  14. Kluthe R, Oechslen D, Quirin H y Jesdinsky HJ: Six years' experience with a special low-protein diet. En Kluthe R, Berlyne G, Buston B (eds.). *Uremia*. Thieme, Stuttgart, pp. 250-256, 1982.
  15. Oldrizzi L, Rugiu C, Valvo E, Lupo A, Loschiavo C, Gamaro L, Tessitore N y Fabris A: Progression of renal failure in patients with renal disease of diverse etiology on protein-restricted diet. *Kidney Int*, 27:553-557, 1985.
  16. Alvestrand A, Ahlberg M y Bergström J: Retardation of the progression of renal insufficiency in patients with low-protein diets. *Kidney Int*, 24 (Supl. 16):S268-S272, 1983.
  17. Gretz N, Korb E y Strauch M: Low-protein diet supplemented by keto acids in chronic renal failure: A prospective controlled study. *Kidney Int*, 24 (Supl. 16):S263-S267, 1983.
  18. Ihle BU, Becker GJ, Withwort JA, Charlwood RA y Kincaid-Smith PS: The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med*, 321:1773-1777, 1989.
  19. Rosman JB, Langer K, Brandl M, Piers-Becht TPM, Van der Hem G, Ter Wee PM y Donker AJM: Protein-restricted diets in chronic renal failure: A four year follow-up shows limited indications. *Kidney Int*, 36 (Supl. 27):S96-S102, 1989.
  20. Locatelli F, Alberti D, Granziani G, Buccianti G, Radaelli B, Grande A y The Northern Italian Cooperative Study Group: Prospective, randomized, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet*, 337:1299-1304, 1991.
  21. Williams PS, Stevens ME, Fass G, Irons L y Bone JM: Failure of dietary protein and phosphate restriction to retard the rate of progression of chronic renal failure: A prospective, randomized, controlled trial. *Quart J Med*, 81:837-855, 1991.
  22. Mitch WE: Dietary protein restriction in patients with chronic renal failure. *Kidney Int*, 40:326-341, 1991.
  23. Brazy PC, Stead WW y Fitzwilliam F: Progression of renal insufficiency: Role of blood pressure. *Kidney Int*, 45:670-674, 1989.
  24. Alvestrand A, Gutiérrez A, Bucht H y Bergström J: Reduction of blood pressure retards the progression of chronic renal failure in man. *Nephrol Dial Transplant*, 3:624-631, 1988.
  25. Williams PS, Fass G y Bone JM: Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *Quart J Med*, 67:343-345, 1988.
  26. Hannedouche T, Chauveau P, Fehrat A, Albouze G y Jungers P: Effect of moderate protein restriction on the rate of progression of chronic renal failure. *Kidney Int*, 36 (Supl. 27):S91-S95, 1989.
  27. Fröhling P, Krupki F, Kokot F, Vetter K, Kaschube I y Lindenau K: What are the most important factors in the progression of renal failure? *Kidney Int*, 36 (Supl. 27):S106-S109, 1989.
  28. Gonzalo A, Gallego A, Rivera M, Orte L y Ortuño J: Shape of relationship between hypertension and the rate of progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* (en prensa).
  29. Dalgaard OZ: Bilateral polycystic disease of the kidneys: A follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. *Acta Med Scand* (supl.), 328:1-251, 1957.
  30. Milutinovic J, Fialkow PJ, Agodoa LY, Philips LA, Rudd YG y Bryant JL: Autosomal dominant polycystic kidney disease: Symptoms and clinical findings. *Quart J Med*, 53:511-522, 1984.
  31. Praga Terente M, Gallego JL, Gómez CF, Traver JA, Sanz Guajardo D y Botella J: Riñones poliquisticos del adulto. Estudio clínico de 106 casos. *Med Clin*, 73:319-323, 1988.
  32. Zeier M, Geberth S, Ritz E, Jaeger T y Waldherr R: Adult dominant polycystic kidney disease. *Clinical Problems Nephron*, 49:177-183, 1988.
  33. Gallego E, López Gómez JM, Jofré R, Ahijado FJ, Gómez F, Albaracín C y Valderábano F: Evolución de la insuficiencia renal crónica en la enfermedad poliquistica del adulto. *Nefrología*, 10:400-404, 1990.
  34. Rodríguez I: Poliquistosis renal autosómica dominante. Diagnóstico precoz mediante estudio genético, ecográfico y clínico. Anomalías funcionales tubulares. Aspectos clínicos en el seguimiento de la enfermedad. Tesis doctoral. Universidad Complutense. Facultad de Medicina, Madrid, 1991.