

Características de los pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante en tratamiento renal sustitutivo en Cataluña. Período 1984-1994

R. Torra*, E. Vela, M. Clèries, A. Darnell* y Comité del Registro de Enfermos Renales de Cataluña

Servicio Catalán de la Salud. Generalitat de Cataluña, Barcelona.

* Servicio de Nefrología del Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

RESUMEN

Los pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante en tratamiento renal sustitutivo constituyen un grupo particular con algunas características peculiares y diferencias respecto al resto de pacientes en tratamiento renal sustitutivo.

Basándonos en los datos del Registro de Enfermos Renales de Cataluña hemos estudiado las características de 565 pacientes poliquísticos que iniciaron tratamiento renal sustitutivo entre 1984 y 1994. El 31 de diciembre de 1994 se encontraban 528 pacientes en tratamiento renal sustitutivo, constituyendo un 11,2 % del total de pacientes que recibían este tratamiento en dicha fecha. La forma de tratamiento renal sustitutivo con una mayor prevalencia entre los enfermos poliquísticos es la hemodiálisis (60,6 %), seguida del trasplante renal (36,3 %). La edad de inicio del tratamiento renal sustitutivo es similar entre hombres y mujeres poliquísticos (57,2 y 57,7 años respectivamente) y no difiere significativamente de la edad de inicio de este tratamiento en la población no poliquística. Los pacientes poliquísticos presentan un menor número de enfermedades asociadas, un mejor grado de autonomía funcional y una menor proporción de enfermos tratados con r-HuEPO que los demás pacientes en tratamiento renal sustitutivo. Este grupo de pacientes tiene la mejor supervivencia entre los enfermos renales (96,1 % un año, 78,5 % cinco años y 53,9 % diez años). La primera causa de muerte es la cardíaca (24,1 %), seguida de las infecciones (16 %). La supervivencia de los pacientes poliquísticos trasplantados es similar a la del resto de pacientes, pero la supervivencia del injerto renal es significativamente superior.

Como conclusión, los pacientes poliquísticos en programa renal sustitutivo tienen una menor morbilidad, una mejor calidad de vida y una mayor supervivencia que el resto de pacientes que reciben este tratamiento.

Palabras clave: Poliquistosis renal autosómica dominante. Tratamiento renal sustitutivo. Calidad de vida. Mortalidad. Hemodiálisis. Trasplante renal.

Recibido: 12-III-96.

Aceptado: 13-III-96.

Correspondencia: Dra. M. Clèries.
Registre de Malalts Renals de Catalunya.
Edifici Olímpia.
Travessera de les Corts, 131-159.
08028 Barcelona.

CLINICAL FEATURES OF AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE PATIENTS ON RENAL REPLACEMENT THERAPY IN CATALONIA FROM 1984 TO 1994

SUMMARY

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) patients on renal replacement therapy (RRT) constitute a particular group with some typical features and significant differences with the rest of patients on RRT.

We evaluated 565 patients which started RRT since 1984 to 1994 in Catalonia. At 12-31-94, 528 ADPKD patients were on RRT with a prevalence rate of 11.2 % and a mean age significantly older than the rest of patients on RRT (see table II). Treatment modalities show hemodialysis as the most prevalent strategy (60.6 %) followed by cadaveric kidney transplantation (36.3 %). The age at the beginning of RRT shows no significant difference between ADPKD men or women (57.2 and 57.7 years respectively). It is also similar to the age of beginning of RRT of the rest of patients on RRT (56.1 years for men and 58.1 years for women). The degree of rehabilitation, according to Karnofsky-Gutman scale, is higher among ADPKD patients than among the rest of patients on RRT. The number of associated diseases in ADPKD patients is also lower than in the rest of patients (see tables I and II), being the most frequently found: ischemic miocardiopathy, arthropathy, peripheral vascular disease and chronic pulmonary disease. Only 35.7 % of ADPKD patients on RRT receive r-HuEPO compared with a 59.9 % prevalence rate in the rest of patients on RRT. The prevalence of C virus infection among ADPKD patients (30.6 %) is similar to the general RRT population (31.2 %). Cumulative survival of ADPKD patients on RRT (96.1 % 1 year, 78.5 % 5 years and 53.9 % 10 years) is the same than the one of glomerular patients and they both have the highest survival rates among renal patients. The leading cause of death among ADPKD patients is cardiac (24.1 %) followed by infections (16 %). The survival of transplanted ADPKD patients is similar to non ADPKD patients but the survival of the kidney graft is significantly higher in ADPKD patients (see table IV and figure 3).

To conclude we highlight the fact that ADPKD patients on RRT have the lesser morbidity and the better quality of life among RRT patients and have the best survival rates.

Key words: Autosomal dominant polycystic kidney disease. Renal replacement therapy. Hemodialysis. Renal transplantation. Survival. Life quality.

INTRODUCCION

La poliquistosis renal autosómica dominante (PRAD) es una de las enfermedades hereditarias más frecuentes. Su prevalencia estimada en Europa y Norteamérica es de un caso por cada 800-1.000 habitantes¹. En Cataluña, con una población de 6 millones de habitantes, habría que esperar entre 6.000 y 8.000 pacientes poliquísticos. Aproximadamente el 50 % de éstos progresan hacia la insuficiencia renal terminal tratada (IRTT) hacia los sesenta años, constituyendo un 10 % de los enfermos que se encuentran en tratamiento renal sustitutivo (TRS)¹. En la actualidad se conoce la existencia de al menos dos genes causantes de la enfermedad, por lo que se distinguen

dos tipos de poliquistosis: PRAD tipo 1 y PRAD tipo 2²⁻⁵. El primero es el causante de la gran mayoría de los casos, mientras que el segundo es responsable tan sólo de un 10 a un 15 % de las poliquistosis renales en nuestro medio^{6,7}. La diferencia fundamental entre ambos radica en la edad de inicio del TRS, que es significativamente más tardía en la forma PRAD tipo 2^{6,8-10}. En Cataluña, 565 pacientes con PRAD (9,6 % del total de pacientes) precisaron TRS entre los años 1984 y 1994, y 528 pacientes poliquísticos se encontraban en TRS el 31 de diciembre de 1994 (11,2 % del total).

Los pacientes afectos de PRAD constituyen un grupo particular dentro del global de pacientes en TRS, con algunas características diferenciales. El objetivo

de este estudio es describir las características demográficas, la morbilidad asociada, la supervivencia y las causas de muerte de los pacientes afectados de PRAD en relación al resto de pacientes en TRS de Cataluña, a partir de los datos del Registro de Enfermos Renales de Cataluña (RMRC)¹¹.

MATERIAL Y METODOS

El RMRC es un registro creado por ley en 1984¹², para dar soporte al Programa de Atención a la Insuficiencia Renal y facilitar la planificación de recursos sanitarios. El RMRC es un registro de base poblacional que recoge información sociodemográfica y clínica de todos los enfermos en TRS en Cataluña. La notificación de esta información al registro es de carácter obligatorio para todos los centros públicos y privados de Cataluña. No se incluyen los pacientes con insuficiencia renal aguda. La calidad de la información está garantizada por varios sistemas de validación. En 1988 se llevó a cabo una validación externa que mostró una notificación exhaustiva y una concordancia excelente de las variables, poniendo de manifiesto su validez para la realización de estudios clínicos y epidemiológicos¹³.

El RMRC recoge como morbilidad asociada al TRS los grupos de enfermedades que detallamos a continuación: enfermedad isquémica del corazón, cardiomiopatía, trastornos de la conducción, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, enfermedad respiratoria crónica, tuberculosis, tumores malignos, diabetes mellitus, artropatía, enfermedad crónica del hígado, enfermedades del tracto digestivo superior y enfermedades del tracto digestivo inferior.

El grado de autonomía funcional se ha medido con la escala de Karnofsky modificada por Gutman para enfermos en TRS. Esta información, junto con la de morbilidad, se recoge tanto al inicio del TRS como en las actualizaciones anuales del seguimiento de los pacientes.

El análisis de los días de hospitalización se ha realizado con los datos de los pacientes que habían permanecido en el mismo tratamiento durante más de un año, para evitar el sesgo que constituyen los días de hospitalización inherentes a un trasplante renal o al aprendizaje de una nueva técnica.

Para el estudio de la influencia de la edad y el sexo en el desarrollo de una IRTT debida a una poliquistosis se ha realizado una regresión logística, en la que se toma como variable dependiente la presencia de una IRTT por PRAD y como variables independientes la edad y el sexo.

El análisis estadístico de los datos se ha realizado con el programa SPSSx. Para analizar la independencia de variables cualitativas se ha realizado el test de

la χ^2 y el test de la t de Student para comparar medias. El análisis de la supervivencia se ha realizado con el método actuarial y la significación ha sido comprobada mediante el test de Gehan.

En el análisis de los datos relativos al trasplante renal se han excluido los pacientes que han recibido un trasplante multiorgánico (renal y pancreático o renal y hepático).

RESULTADOS

En 1994, la incidencia de enfermos con PRAD que iniciaron TRS en Cataluña es de 8,9 por millón de población (pmp) (n = 54). La tasa de prevalencia el 31 de diciembre de 1994 de los pacientes con PRAD es de 87,1 pmp (n = 528), que respecto al total de enfermos en TRS representa un 11,2 %. Desde 1984 hasta 1994 se realizaron 2.377 trasplantes renales en enfermos residentes en Cataluña, de los cuales 249 (10,5 %) corresponden a pacientes con PRAD. Esta proporción ha cambiado a lo largo de los años, pasando de un 6,5 % en 1984 a un 16 % en 1994.

Los hombres tienen un riesgo de iniciar TRS por una PRAD ligeramente superior al de las mujeres (1,2 veces). En relación con la edad, los enfermos mayores de cuarenta y cuatro años y menores de setenta y cinco años tienen un riesgo 20 veces mayor que los del grupo de veinticinco a treinta y cuatro años (fig. 1).

La tabla I muestra la descripción de todos los pacientes que iniciaron TRS entre 1984 y 1994. En el grupo de pacientes con PRAD, en comparación con los no PRAD, se observa una mayor proporción de mujeres y una menor frecuencia de enfermedad isquémica del corazón, cardiomiopatía, enfermedades vasculares periféricas, enfermedad respiratoria crónica, tuberculosis, tumores malignos, diabetes y artropatía. La media de enfermedades asociadas también

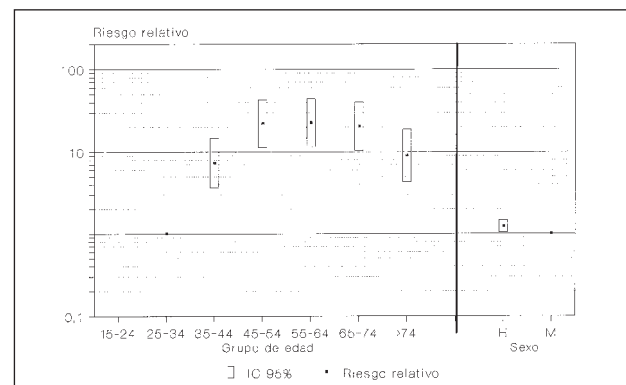


Fig. 1.—Riesgo de padecer una IRTT por PRAD, según edad y sexo. IRTT: insuficiencia renal terminal tratada. PRAD: poliquistosis renal autosómica dominante. H: hombre. M: mujer. IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %.

Tabla I. Datos generales de los pacientes, residentes en Cataluña, que iniciaron TRS en el período 1984-1994

	PRAD		No PRAD		Significación
Sexo	n	%	n	%	
Hombres	303	53,6	3.271	61,2	p = 0,0004
Mujeres	262	46,4	2.072	40,8	
Edad media al inicio del TRS	n	Media	n	Media	
Hombres	303	57,2	3.271	56,1	p = 0,3
Mujeres	262	57,7	2.072	58,1	p = 0,7
Enfermedades asociadas	n	%	n	%	
Enf. isquémica del corazón	25	4,4	482	9,0	p = 0,0002
Cardiomiopatía	14	2,5	422	7,9	p < 0,00001
Enf. vascular periférica	19	3,4	446	8,3	p = 0,00003
Enf. respiratoria crónica	21	3,7	384	7,2	p = 0,002
Tuberculosis	3	0,5	98	1,8	p = 0,02
Tumores malignos	8	1,4	202	3,8	p = 0,004
Diabetes	3	0,5	85	1,6	p = 0,05
Artropatía	19	3,4	312	5,8	p = 0,01
Media de enfermedades asociadas	n	Media	n	Media	
	565	0,37	5.343	0,64	p < 0,00001
Grado de autonomía funcional	n	%	n	%	
Normal	197	38,0	1.417	28,9	
Casi normal	104	20,1	834	17,0	
Limitado	193	37,3	2.160	44,0	p < 0,00001
Atenciones especiales	14	2,7	234	4,8	
Hospitalización	10	1,9	266	5,4	

PRAD: Poliquistosis renal autosómica dominante.
 TRS: Tratamiento renal sustitutivo.

es menor que la del grupo de pacientes sin PRAD. Por otro lado, los pacientes afectados de PRAD poseen un mejor grado de autonomía funcional al inicio del TRS.

La **tabla II** muestra la descripción de los pacientes en TRS residentes en Cataluña y vivos el 31 de diciembre de 1994. Como se puede observar, a pesar de que el porcentaje de hombres es superior al de las mujeres, se mantiene la mayor proporción de mujeres en los pacientes con PRAD que en los no PRAD y se pone de manifiesto que los primeros tienen una edad media superior en más de cinco años a la de los demás enfermos del registro. También presentan menor proporción de cardiomiopatía y de enfermedad vascular periférica, mientras que presentan con mayor frecuencia enfermedades del tracto digestivo inferior. El grado de autonomía funcional sigue siendo mejor en estos pacientes. No existen diferencias estadística-

Tabla II. Datos de los pacientes en TRS residentes en Cataluña vivos el 31 de diciembre de 1994

	PRAD		No PRAD		Significación
Sexo	n	%	n	%	
Hombres	270	53,6	2.579	61,2	p = 0,0004
Mujeres	258	46,4	1.620	38,8	
Edad media (en años)	n	Media	n	Media	
Hombres	270	60,8	2.579	54,7	p < 0,00001
Mujeres	258	61,3	1.620	56,4	p < 0,00001
Enfermedades asociadas	n	%	n	%	
Cardiomiopatía	76	14,4	957	22,8	p = 0,00001
Enf. vascular periférica	117	22,2	1.212	28,9	p = 0,001
Enf. tracto digestivo inferior	45	8,5	254	6,0	p = 0,03
Media de enfermedades asociadas	n	Media	n	Media	
	528	1,7	4.199	1,9	p = 0,1
Grado de autonomía funcional	n	%	n	%	
Normal	295	56,2	2.336	56,0	
Casi normal	138	26,3	827	19,8	
Limitado	71	13,5	673	16,1	p = 0,0002
Atenciones especiales	20	3,8	288	6,9	
Precisa hospitalización	1	0,2	49	1,2	
Porcentaje de enfermos hospitalizados*	n	%	n	%	
	136	32,4	284	31,6	p = 0,8
Media anual de días de hospitalización*	n	Media	n	Media	
	420	4,8	3.279	5,4	p = 0,5
Virus C	n	%	n	%	
Prevalencia Acs. del VHC	138	30,6	1.176	31,2	p = 0,4
Sn información	77	14,6	534	12,7	
Tipos de tratamiento	n	%	n	%	
Hemodiálisis	325	61,6	2.546	60,6	
Diálisis peritoneal	7	1,3	128	3,0	p = 0,08
Trasplante renal	196	37,1	1.525	36,3	
r-HuEPO	n	%	n	%	
Trat. con diálisis y r-HuEPO	117	35,7	1.581	59,9	p < 0,00001
Sn información	4	1,2	36	1,3	

PRAD: Poliquistosis renal autosómica dominante.

VHC: Virus de la hepatitis C.

r-HuEPO: Eritropoyetina humana recombinante.

* Hospitalización de los enfermos que han permanecido más de un año con el mismo tratamiento.

mente significativas en relación al porcentaje de enfermos hospitalizados y a la media de días de hospitalización entre los dos grupos estudiados ni en el porcentaje de infectados por el virus de la hepatitis C. La

Tabla III. Datos de los enfermos residentes en Cataluña que han recibido un trasplante renal en el período 1984-1994

	PRAD		No PRAD		Significación
Edad media en el momento del trasplante	n	Media	n	Media	
	249	51,7	2.128	40,6	p < 0,00001
Tiempo medio en diálisis previo al primer trasplante (en años)					
	242	3,5	1.854	3,7	p = 0,3
Porcentaje máximo de anticuerpos	n	%	n	%	
0-10 %	193	78,5	1.456	70,2	p = 0,02
11-50 %	36	14,6	387	18,7	
51-100 %	17	6,9	232	11,2	
Sn información	3	1,2	53	2,5	
Identidades HLA-DR	n	%	n	%	
Ninguna	34	13,8	291	14,0	p = 0,08
Una	155	62,8	1.422	68,3	
Dos	58	23,5	379	17,7	
Sn información	2	0,8	46	2,2	

PRAD: Poliquistosis renal autosómica dominante.

diálisis peritoneal es una técnica poco empleada en el tratamiento de los enfermos con PRAD. Las necesidades de eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) son menores en este grupo.

Al estudiar los trasplantes renales realizados durante el período 1984-1994 se observa que la edad media en el momento de realizar el trasplante es mayor (aproximadamente once años) en los enfermos con PRAD. Además, estos pacientes están menos sensibilizados que el resto, mientras que el tiempo de espera en ambos grupos es muy similar (tabla III).

La supervivencia global de los pacientes con PRAD que iniciaron TRS durante el período 1984-

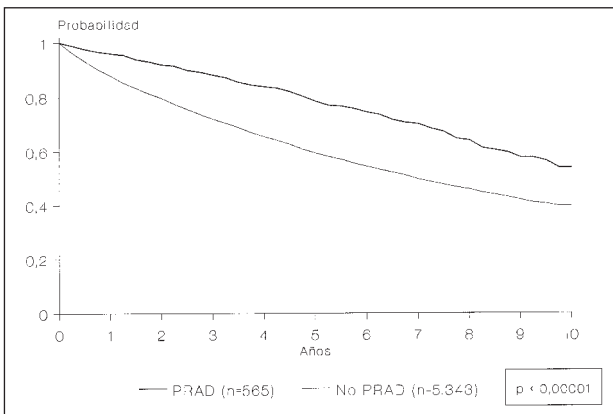


Fig. 2.—Supervivencia de los enfermos que han iniciado TRS. Período 1984-1994. TRS: tratamiento renal sustitutivo. PRAD: poliquistosis renal autosómica dominante.

Tabla IV. Datos de supervivencia. Período 1984-1994

	PRAD		No PRAD		Significación
Supervivencia del paciente en TRS	n	%	n	%	
Al primer año	524	96,1	4.705	88,0	p < 0,00001
Al quinto año	247	78,5	1.739	59,4	
Al décimo año	45	53,9	253	38,6	
Supervivencia del enfermo con un TR	n	%	n	%	
Al primer año	199	93,2	1.525	95,5	p = 0,1
Al tercer año	127	91,9	1.066	93,5	
Al quinto año	84	87,1	674	90,4	
Supervivencia del injerto	n	%	n	%	
Al primer año	204	84,9	1.729	82,1	p = 0,04
Al tercer año	132	79,5	1.190	72,9	
Al quinto año	88	71,3	750	63,1	

PRAD: Poliquistosis renal autosómica dominante.
TR: Trasplante renal.

1994 es superior a la del resto de pacientes (fig. 2 y tabla IV). En cuanto a los trasplantes realizados en el mismo período, la supervivencia del enfermo con PRAD es ligeramente inferior a la del resto de pacientes, mientras que la supervivencia del injerto es significativamente mejor (fig. 3 y tabla IV).

La principal causa de muerte entre los pacientes con PRAD en TRS, que murieron en el período 1986-1994 (n = 237), es la cardíaca (24,1 %). La distribución de la causa de muerte y la edad media son similares en ambos grupos (tabla V).

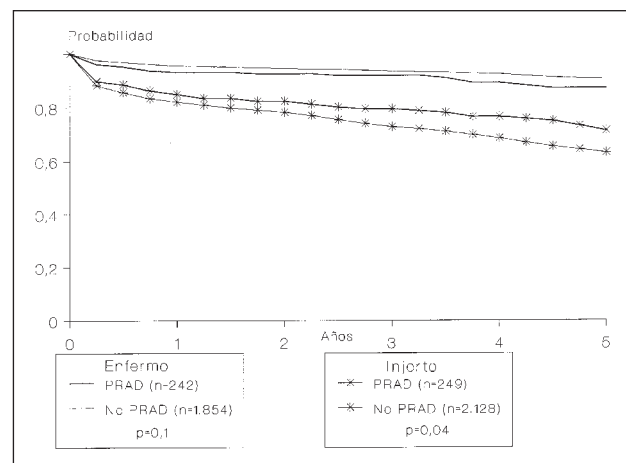


Fig. 3.—Supervivencia del enfermo que ha recibido un trasplante y supervivencia del injerto. Período 1984-1994. PRAD: poliquistosis renal autosómica dominante.

Tabla V. Datos de los pacientes en TRS residentes en Cataluña, fallecidos en el período 1986-1994

	PRAD		No PRAD		Significación
Edad media en el momento del exitus	n	Media	n	Media	p =
	237	65,8	2.685	64,7	0,2
Causas de muerte	n	%	n	%	p =
Cardíacas	57	24,1	896	33,4	0,08
Vasculares	37	15,7	370	13,8	
Infecciones	38	16,0	395	14,7	
Hepáticas	9	3,8	76	2,8	
Sociales*	7	3,0	114	4,2	
Misceláneas**	49	20,7	474	17,7	
Desconocida	40	16,9	360	13,4	
Tasa de muerte al primer año de TRS	n	%	n	%	p <
	21/565	3,72	609/5.343	11,40	0,0001

PRAD: Poliquistosis renal autosómica dominante.

TRS: Tratamiento renal sustitutivo.

* Las causas sociales incluyen: suicidio y finalización del tratamiento por otros motivos.

** Las principales causas en este grupo son las neoplasias, la caquexia y la demencia senil.

DISCUSION

Los pacientes con PRAD en TRS constituyen un grupo particular con algunas características propias. Los aspectos a los que nos referimos han sido escasamente revisados en la literatura médica¹⁴. Estos pacientes representan un 10 % del total de enfermos que inician TRS y un 11 % del total de enfermos con IRTT vivos el 31 de diciembre, porcentajes similares a los que refiere la literatura^{1, 14}.

En general, tanto la edad de inicio del TRS como la edad en el momento de defunción de los pacientes con PRAD ha aumentado desde que Dalgaard¹⁵ publicó en 1957 los resultados de un estudio realizado en una amplia serie de enfermos con IRTT debida a poliquistosis renal. Los pacientes con PRAD que iniciaron TRS en Cataluña entre 1984 y 1994 tenían una edad media de 57,3 años, siendo muy similar en ambos sexos. Hay que tener en cuenta que en nuestro trabajo la edad media de inicio de TRS corresponde a todos los enfermos con poliquistosis, sin diferenciar entre PRAD tipo 1 y PRAD tipo 2. Si se analizasen los dos grupos de enfermos por separado, el grupo de pacientes con PRAD tipo 1 tendría con toda seguridad una edad de inicio del TRS significativamente superior a la del grupo con PRAD tipo 2^{6, 8-10}.

La supervivencia global de los pacientes con PRAD ha mejorado respecto a los resultados obtenidos por Dalgaard¹⁵, probablemente debido a un mejor control de la hipertensión arterial, a un mejor tratamiento de las infecciones y, en general, al progreso

que han experimentado los tratamientos sustitutivos renales en los últimos años.

La técnica de TRS más utilizada en los pacientes con PRAD es la hemodiálisis, seguida del trasplante renal. Son muy pocos los pacientes con PRAD que siguen tratamiento con diálisis peritoneal, ya que el gran tamaño de los riñones que presentan estos enfermos, y la posible presencia de un hígado poliquistico o de hernias o diverticulosis colónica, hacen que esta técnica sea de difícil aplicación.

La proporción de trasplantes renales realizados en Cataluña en pacientes con PRAD ha aumentado durante los últimos años de un 6 % a un 16 %. Esto es debido a la progresiva ampliación de los límites de edad para el trasplante en enfermos renales.

De todos los pacientes en TRS, los afectados de PRAD constituyen el grupo con menor necesidad de tratamiento complementario con r-HuEPO, lo que es fácilmente explicable debido a la persistencia de producción de esta hormona en los riñones poliquisticos.

Los pacientes con PRAD en TRS parecen tener una mejor calidad de vida que el resto de pacientes en TRS: tienen un mejor grado de autonomía funcional y presentan una menor morbilidad asociada, a pesar de su mayor edad.

En cuanto a la presencia de anticuerpos anti-hepatitis C, no se observan diferencias en la prevalencia de infección por este virus. Por un lado, las menores necesidades transfusionales disminuye el riesgo de infección por este virus, pero, por otro lado, la mayor permanencia en TRS debido a su mejor supervivencia aumenta el riesgo de dicha infección.

El hecho de que los enfermos con PRAD tengan una mejor supervivencia también explica que, a pesar de no encontrar diferencias en la edad de inicio del TRS, estos enfermos tengan una mayor edad media que el resto de los pacientes al cierre de este estudio.

A pesar de que los pacientes con PRAD se someten al trasplante en edades más avanzadas que la mayoría de enfermos renales, su supervivencia no es significativamente menor. Además, la supervivencia del injerto renal es superior en estos pacientes. Tres razones distintas podrían explicar este fenómeno: dada su edad más avanzada, tienen menor probabilidad de presentar rechazo; son pacientes menos hipersensibilizados porque reciben menos transfusiones y, finalmente, su enfermedad renal no recidiva en el injerto.

A pesar de que la distribución de las causas de muerte es muy similar en los grupos estudiados, los pacientes con PRAD tienen una tasa de mortalidad durante el primer año muy inferior a la de la población general en TRS, lo que podría explicarse por la menor agresividad sistémica de esta enfermedad respecto a otras enfermedades que conducen a la IRTT.

En resumen, la PRAD es una causa importante de IRTT en la población de Cataluña. En comparación con el conjunto de enfermos en IRTT, su supervivencia y calidad de vida son de las mejores. La supervivencia del injerto renal en los pacientes con PRAD también es superior a la de los demás pacientes trasplantados.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha estado parcialmente financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social, FIS 94/0343. RT es becario de la Direcció General de Recerca de la Generalitat de Catalunya (FI/94-9.102).

Bibliografía

1. Gabow PA: Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Eng JMed* 329:332-342, 1993.
2. Reeders ST, Breuning MH, Davies KE, Nicholls RD, Jarman AP, Higgs R y cols.: A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Nature* 317:542-544, 1985.
3. 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. *Cell* 77:281-314, 1994.
4. Peters DJM, Spruit L, Saris JJ, Ravine D, Sandkuijl LA, Fossdal R y cols.: Chromosome 4 localization of a second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nature Genetics* 5:359-362, 1993.
5. Kimberling WJ, Kumar S, Gabow P, Kenyon JB, Conolly CJ, Somlo S: Autosomal dominant polycystic kidney disease: localization of the second gene to chromosome 4q13-q23. *Genomics* 18:467-472, 1993.
6. Coto E, Sanz de Castro S, Aguado S, Alvarez J, Arias M, Menéndez MJ y cols.: DNA microsatellite analysis of families with autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2: evaluation of clinical heterogeneity between both forms of the disease. *JMed Genet* 32:442-445, 1995.
7. Peral B, San Millán J, Hernández C, Valero A, Lathrop GM, Beckmann JS y Moreno F: Estimating locus heterogeneity in autosomal dominant polycystic kidney disease in the Spanish population. *JMed Genet* 30:910-913, 1993.
8. Ravine D, Walker RG, Gibson RN y cols.: Phenotype and genotype heterogeneity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 340:1330-1333, 1992.
9. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, Cramer BC, McManamon PJ, Gault MH, Churchill DN, Singh M, Hewitt R, Somlo S y Reeders S: The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Eng JMed* 323:1085-1090, 1990.
10. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT y cols.: Factors affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 24:1311-1319, 1992.
11. Servei Català de la Salut. Registre de Malalts Renals de Catalunya: Informe estadístic 1984-1993. Barcelona. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social.
12. Orden de 3 de enero de 1984 de creación del Registro de Enfermos Renales. *Diario Oficial de la Generalidad de Cataluña* 402:182-183, 1984.
13. Aubia J, Puig JM, Clèries M, Vidal C, Vela E, Salvador X y Ramis O: Cómo validar un registro de enfermos renales: consideraciones a propósito del audit del Registro de Enfermos Renales de Catalunya. *Nefrología* XI:4, 1991.
14. Roscoe JM, Brissenden JE, Williams A, Chery AL y Silverman M: Autosomal dominant polycystic kidney disease in Toronto. *Kidney Int* 44:1101-1108, 1993.
15. Dalgaard OZ: Bilateral polycystic disease of the kidneys: a follow-up of 284 patients and their families. *Acta Med Scand (Suppl)* 328:1-255, 1957.