

# La influencia genética en el transporte de agua y solutos en la membrana peritoneal

Catalina Martín-Cleary

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

NefroPlus 2022;14(2):27-31

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## INTRODUCCIÓN

La diálisis peritoneal (DP) es la principal técnica de diálisis domiciliar para pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). En todo el mundo, aproximadamente el 11% de los pacientes en diálisis reciben tratamiento con DP<sup>1,2</sup>. Se espera que esta prevalencia aumente en los próximos años, dados los beneficios de la DP de rentabilidad, sostenibilidad energética y equidad de acceso para población en zonas remotas<sup>1,3-5</sup>.

Las guías recientes de adecuación de la DP cambian el enfoque de lograr un valor objetivo específico de transporte de solutos a adaptarse a las necesidades psicosociales del paciente y cumplir objetivos clínicos<sup>6,7</sup>. Entre los objetivos clínicos destaca mantener un adecuado equilibrio hidrosalino, dado que la sobrecarga hidrosalina se asocia con mayor morbimortalidad en diálisis peritoneal<sup>8-11</sup>. Sin embargo, existe una amplia variabilidad basal en el transporte de agua y solutos a través de la membrana peritoneal y la respuesta clínica a las prescripciones iniciales de DP es impredecible<sup>12</sup>. Afortunadamente, hay algunos avances. En el trabajo publicado en octubre de 2021 en la revista *New England Journal of Medicine*, Morelle et al. describen la asociación entre una variante común en el gen que codifica la acuaporina 1 (AQP1) con una disminución de la ultrafiltración y un mayor riesgo de muerte o fracaso de la técnica entre los pacientes tratados con DP<sup>13</sup>. Estos hallazgos, junto con los de un reciente estudio de asociación genómica que mostró que la tasa de transporte peritoneal de solutos pequeños estaba asociada con una puntuación de riesgo poligénica y con el 17% de heredabilidad<sup>14</sup>, apoyan una influencia genética en el transporte de agua y solutos a través de la membrana peritoneal.

La AQP1 pertenece a la familia de acuaporinas, proteínas que funcionan como canales de agua a través de las membranas celulares y están codificadas en el gen *AQP1*<sup>15</sup>. En estudios con ratones *AQP1 knock-out*, la AQP1 fue identificada como el principal mediador del transporte de agua, responsable de hasta la mitad de la ultrafiltración que se produce durante la DP<sup>16,17</sup>. La variación en AQP1 puede influir en el transporte de agua y en la variabilidad de los desenlaces en pacientes tratados con diálisis peritoneal.

## ESTUDIO

El estudio de Morelle et al. es de cohortes retrospectivo. Los pacientes fueron reclutados de siete cohortes multinacionales de pacientes con DP, incluyendo pacientes de Bélgica, Países Bajos, España, Reino Unido y China. Los pacientes debían disponer de muestras de ADN e información sobre el transporte de agua peritoneal, o ambas. Los pacientes fueron seguidos hasta la muerte, la transferencia a hemodiálisis (HD), el trasplante de riñón, la retirada de la diálisis o hasta el final del periodo de seguimiento (31 meses). La mayor parte de la información se obtuvo mediante una revisión de la historia clínica.

## Genética

Se realizó el genotipado de las variantes del gen *AQP1*, concretamente de aquellas con una frecuencia del alelo menor superior al 10%. Se identificaron cuatro variantes.

## Evaluación del transporte peritoneal

Los autores comprobaron la asociación de cada una de las cuatro variantes del gen *AQP1* con dos medidas sustitutivas del transporte de agua libre: la ultrafiltración neta y el cribado de sodio, definidos como en la práctica clínica habitual<sup>18</sup>. La ultrafiltración neta se definió como la diferencia entre el volumen drenado a las 4 h y el volumen infundido al inicio de la prueba estándar de equilibrio peritoneal (PEP), y se utilizaron los datos de las pruebas con solución de dextrosa al 4,25% (3,86% de glucosa). El cribado de sodio se definió como la relación entre la diferencia entre el nivel de sodio en el dializado al inicio de la permanencia y el nivel a 1 h respecto al nivel de sodio en el

**Correspondencia:** Catalina Martín-Cleary

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

Av. de los Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid.

cmartinc@fjd.es

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

plasma con una corrección por difusión de sodio. Estos datos se recogieron en el contexto de la tasa de transferencia de solutos peritoneal de un paciente, definida como la relación entre el nivel de creatinina en el dializado y el nivel de creatinina en el plasma a las 4 h.

## Análisis

Los grupos (basados en los genotipos de las variantes) se compararon para la ultrafiltración neta y los desenlaces clínicos (muerte, fallo de la técnica y la combinación de ambos). Se realizaron análisis multivariantes, ajustando por las siguientes variables preespecificadas: tasa de transferencia de solutos peritoneal, diabetes, volumen de orina residual y duración del tratamiento de diálisis diario. En el análisis de supervivencia, se ajustó por edad, sexo, enfermedad cardiovascular (CV), diabetes y tasa de transferencia de solutos peritoneal.

## Resultados

La investigación de la asociación entre las variantes de *AQP1* y la ultrafiltración se realizó en dos fases, una cohorte de descubrimiento de 433 pacientes y una fase de validación que incluyó a otros 985 participantes.

La primera tenía como objetivo principal identificar si alguna variante se asociaba con diferencias en la ultrafiltración. Se determinó que la variante rs2075574, situada en el promotor de *AQP1*, se asociaba con diferencias en la ultrafiltración. El objetivo de la fase de validación era confirmar esta asociación en un segundo grupo de pacientes. En la fase de descubrimiento se incluyó a pacientes de ascendencia belga, holandesa y española, mientras que en la fase de validación se analizaron cohortes británicas y chinas, con lo cual se aseguraba la diversidad racial de las cohortes.

La media de edad de los participantes era 54 años y, aproximadamente, el 75% de los participantes eran de ascendencia europea. Participaron muy pocas personas de ascendencia africana. Las comorbilidades médicas eran comunes, ya que el 21% de los pacientes padecían enfermedades cardiovasculares y el 24%, diabetes.

Los autores agruparon los pacientes según su genotipo en la variante rs2075574 de *AQP1*: el 41% de los pacientes tenía el genotipo CC (*wild-type*); el 45% tenía el genotipo CT (heterocigoto para la variante del promotor), y el 14% tenía el genotipo TT (homocigoto para la variante del promotor).

En la fase de descubrimiento, los que tenían el genotipo TT (homocigotos para el rs2075574) tenían una ultrafiltración neta significativamente menor que los que tenían el genotipo CC (506 ± 237 ml frente a 626 ± 283 ml;  $p = 0,007$ ). La tasa de transferencia de soluto peritoneal y las características clínicas eran similares. Esta asociación fue independiente de otras variables, como raza, prescripciones de diálisis peritoneal y cambios en la tasa de transporte de solutos. No hubo asociación entre la variante rs2075574 y la función renal residual.

A continuación, la fase de validación confirmó la asociación independiente entre los genotipos de *AQP1* y la ultrafiltración peritoneal. El nivel de ultrafiltración neta diaria fue menor en aquellos con el genotipo TT que en aquellos con el genotipo CC (368 ± 603 ml frente a 563 ± 641 ml,  $p = 0,003$ ; fig. 1A).

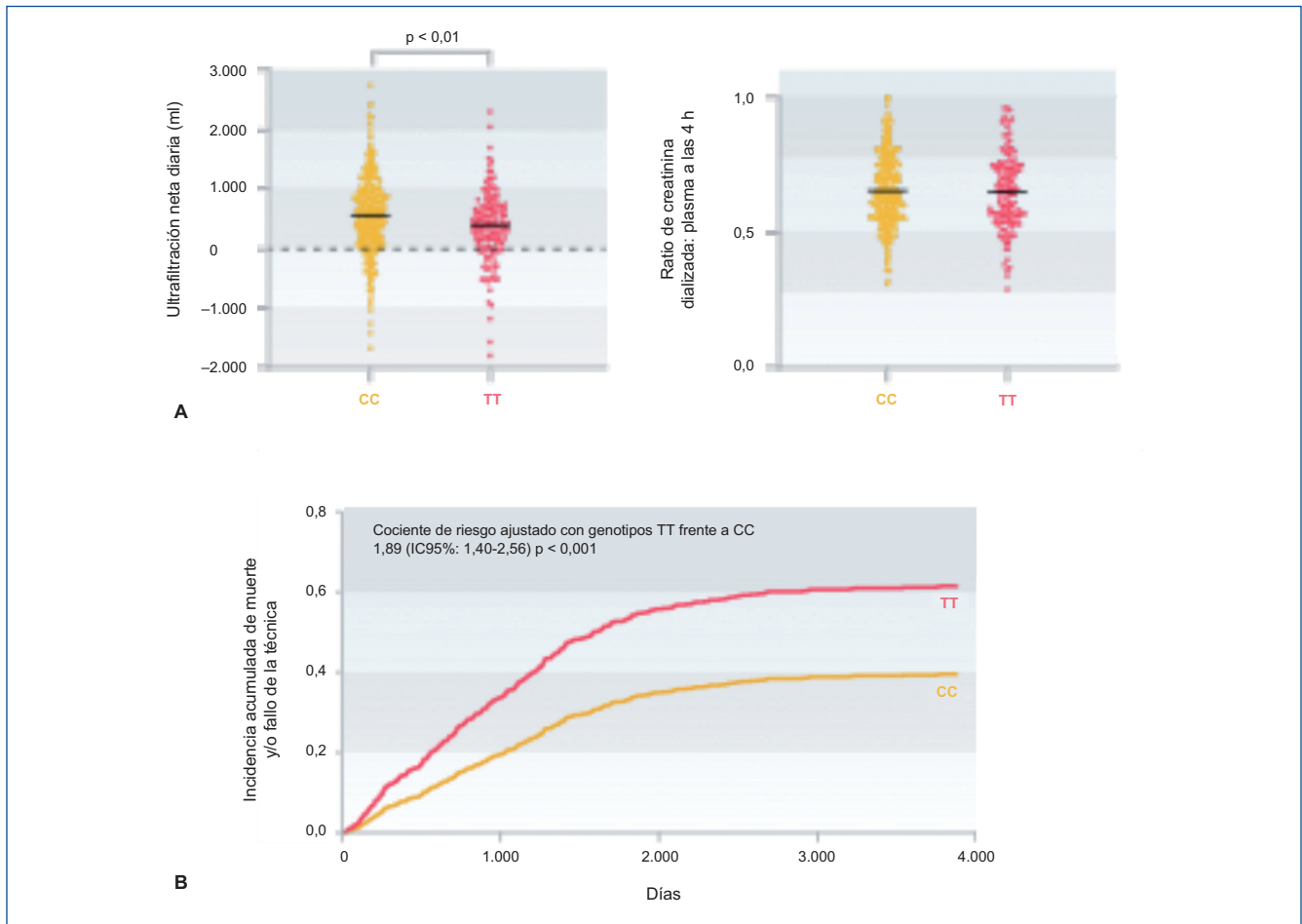
Los autores, seguidamente, investigaron la asociación de esta variante específica en los desenlaces de mortalidad y de fracaso de la técnica. En total, 139 pacientes (15%) de los 898 de los que se disponía de datos murieron durante el periodo de seguimiento de 31 meses. Además, 280 (31%) fueron transferidos a HD y a 410 (46%) se les realizó un trasplante. Los pacientes con el genotipo TT tenían un mayor riesgo del desenlace combinado de muerte o fracaso de la técnica que los pacientes con CC (el 58 frente al 42%;  $p = 0,01$ ), así como un mayor riesgo de muerte por cualquier causa (el 24 frente al 15%;  $p = 0,03$ ).

En los análisis univariantes, el genotipo TT tenía un riesgo significativamente mayor de alcanzar el desenlace combinado de muerte o fracaso de la técnica, con un cociente de riesgo de 1,51 (IC95%: 1,13-2,02;  $p = 0,005$ ). Si se tienen en cuenta los riesgos competitivos (aquel desenlace que, si ocurre, impide la ocurrencia del evento primario de interés, p. ej., recibir un trasplante), el genotipo TT se asoció de nuevo a un mayor riesgo de sufrir el desenlace combinado de muerte o fracaso de la técnica, con un cociente de riesgo de 1,67 (IC95%: 1,24-2,25;  $p = 0,001$ ; fig. 1B). Además, el ajuste por otros factores de riesgo, como la edad, el sexo, el estado de la enfermedad CV, diabetes y la tasa de transferencia de soluto peritoneal al inicio del estudio, reforzó todas las asociaciones, con un cociente de riesgo de 1,70 (IC95%: 1,24-2,33;  $p = 0,001$ ). Cabe destacar que la tendencia hacia peores resultados en los pacientes con el genotipo TT se observó en todos los subgrupos y cohortes, aunque los hombres fueron más propensos que las mujeres a obtener malos resultados.

Por último, en un análisis de subgrupos, se estudió si las personas con el genotipo TT de la variante rs2075574 del gen *AQP1* tenían niveles de ultrafiltración diferentes en función del tipo de solución utilizada: solución cristalóide a base de glucosa o solución coloide a base de icodextrina. En un grupo de 144 pacientes que utilizaron ambos tipos de agentes osmóticos, los portadores de TT presentaban una ultrafiltración reducida cuando se utilizaban soluciones glucosadas, pero no cuando se empleaba el coloide icodextrina. Los experimentos con modelos de ratón confirmaron la diferencia. Los ratones con deficiencia de *AQP1* (*knock-out*) tenían una ultrafiltración neta más baja que aquellos con el genotipo salvaje cuando se utilizaba glucosa como agente osmótico en la DP, posiblemente porque la ultrafiltración con icodextrina es independiente de las acuaporinas<sup>19,20</sup>.

## Conclusiones

Este estudio identifica un papel importante y no reconocido anteriormente de la genética en la eficacia de la DP. Un genotipo relativamente común de *AQP1* en una cohorte con diversidad racial se asocia a una morbimortalidad significativa en los pacientes en DP que los autores atribuyen a una menor ultrafil-



**Figura 1. A) Fase de validación: nivel de ultrafiltración neta diaria (ml) en 985 pacientes y tasa de transferencia de solutos peritoneal en 933 pacientes, según el genotipo de *AQP1* en rs2075574. B) Incidencia acumulada de los desenlaces clínicos de muerte o fracaso de la técnica según el genotipo de *AQP1*, en análisis que tuvieron en cuenta los riesgos competitivos y se ajustó por edad, sexo, estado de enfermedad cardiovascular, diabetes y tasa inicial de transferencia de solutos peritoneal.**

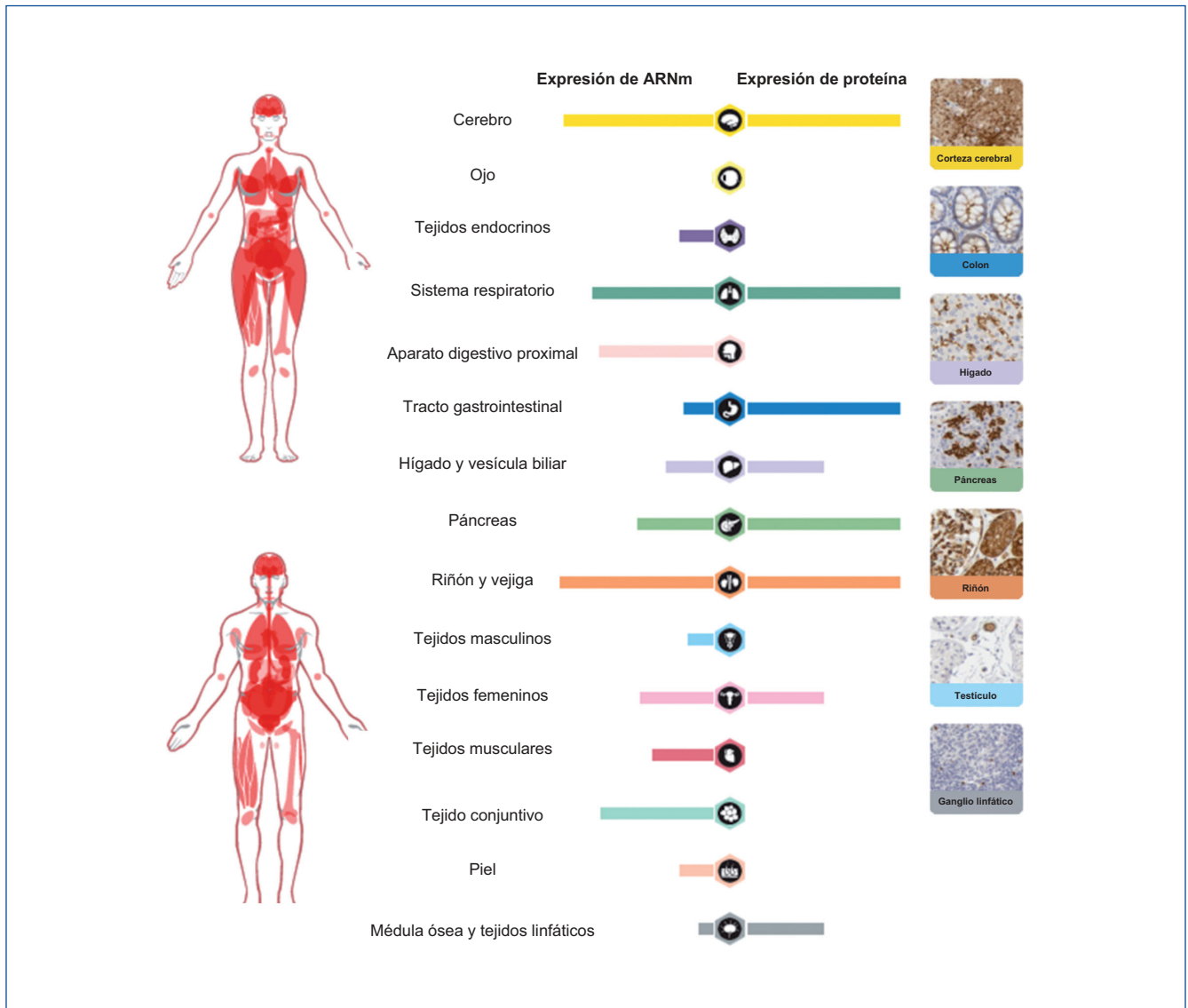
CC: genotipo *wild type*. TT: genotipo homocigoto para la variante del promotor.

Traducida de *New England Journal of Medicine*, Johann Morelle, Céline Marechal, Zanzhe Yu, Huguette Debaix, Tanguy Corre, Mark Lambie, et al., "AQP1 Promoter Variant, Water Transport, and Outcomes in Peritoneal Dialysis", vol.: 385, núm. 17, pp. 1570-80, Copyright © (2021) Massachusetts Medical Society. Reproducido con el permiso de la Sociedad Médica de Massachusetts.

tración que conduce a una sobrecarga de volumen. La ultrafiltración neta durante la prueba de equilibrio peritoneal fue, aproximadamente, 120 ml inferior y la ultrafiltración neta diaria fue, aproximadamente, 200 ml inferior con el genotipo deletéreo TT que con el genotipo CC. Estos volúmenes, aunque parezcan pequeños, pueden ser clínicamente relevantes, especialmente en pacientes oligoanúricos, para quienes la ingesta de 200 ml más de líquido al día puede ser importante para su nutrición, cumplimiento terapéutico o su bienestar. Sin embargo, una de las principales limitaciones del estudio es el hecho de que no hay información clínica ni mediciones directas con bioimpedancia eléctrica del estado de volemia de los pacientes. Desconocemos, por tanto, el impacto clínico real de la diferencia en ultrafiltración en los pacientes. A pesar de ello, en varias

cohortes con diferencias similares en ultrafiltración basal hubo asociación con un aumento de mortalidad<sup>19,21,22</sup>.

Aunque los hallazgos deben ser confirmados, el trabajo de Morelle et al. abre una vía realmente interesante para pensar en la individualización del tratamiento de diálisis. ¿Deberíamos hacer un cribado de las variantes de *AQP1* en todos los candidatos al inicio de la DP y usar el resultado para informar al paciente que esté eligiendo técnica de tratamiento renal sustitutivo? ¿Sería primero necesario comprobar si el genotipo de riesgo se asocia también a peores desenlaces en HD o, incluso, en trasplante? En este sentido, el gen *AQP1* se expresa en múltiples tejidos potencialmente relevantes para los desenlaces estudiados, incluyendo el riñón, el pulmón y el tubo diges-



**Figura 2. Expresión de AQP1 según Protein Atlas. Órganos y sistemas donde se expresa ARN mensajero (ARNm) del gen AQP1 y que expresan la proteína Aqp1<sup>24</sup> (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000240583-AQP1/tissue>).**

tivo y, en general, en endotelios (fig. 2). ¿O sería más prudente hacer un cribado selectivo en aquellos con ultrafiltración baja, aunque en ese momento quizá ya no sea posible ofrecer una solución específica al problema? A este respecto, quizá sería más rentable cambiar empírica y tempranamente a soluciones coloides en aquellos con ultrafiltración baja sin ningún análisis genético.

El trabajo de Morelle et al. es, además, una invitación a imaginar cómo sería la práctica de la DP si se dispusiera de predictores de la respuesta de una persona a la DP, que influyesen en la decisión sobre la selección de pacientes y las modalidades y prescripción de diálisis. Es posible que, como ocurre con otras situaciones clínicas, el uso combinado de múltiples marcadores genéticos aumente el poder predictivo de los estudios genéti-

cos. La aplicación de conocimientos genéticos y moleculares a la medicina de precisión tiene este potencial y, mientras tanto, ayuda a cubrir la importante necesidad de comprender la fisiopatología de la DP, la selección de pacientes y su valoración pronóstica<sup>4,23</sup>. Este estudio incentiva la conversación respecto a la utilidad y la practicidad de la medicina de precisión en la DP, y potencialmente en la nefrología en su conjunto.

### Conflicto de intereses

La Dra. Catalina Martín-Cleary declara que ha recibido ayudas externas relacionadas con la realización del trabajo en forma de cobertura de gastos de reproducción de la Cátedra UAM – AstraZeneca en Enfermedad Renal Crónica y Alteraciones Hidroelectrolíticas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Auguste BL, Bargman JM. Peritoneal Dialysis Prescription and Adequacy in Clinical Practice: Core Curriculum 2023. *Am J Kidney Dis.* 2022;S0272-6386(22)00848-4.
2. Teitelbaum I. Peritoneal Dialysis. *N Engl J Med.* 2021;385:1786-95.
3. Yeo SC, Ooi XY, Tan TSM. Sustainable kidney care delivery and climate change – a call to action. *Global Health.* 2022;18:1-4.
4. Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A. Nefrología al día. Visión general e histórica de la diálisis peritoneal. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/460>.
5. Li PKT, Chow KM, Van De Luitgaarden MWM, Johnson DW, Jager KJ, Mehrotra R, et al. Changes in the worldwide epidemiology of peritoneal dialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2016;13:90-103.
6. Brown EA, Blake PG, Boudville N, Davies S, de Arteaga J, Dong J, et al. International Society for Peritoneal Dialysis practice recommendations: Prescribing high-quality goal-directed peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2020;40:244-53.
7. Wang AYM, Dong J, Xu X, Davies S. Volume management as a key dimension of a high-quality PD prescription. *Perit Dial Int.* 2020;40:282-92.
8. Alexandrou M-E, Balafa O, Sarafidis P. Assessment of Hydration Status in Peritoneal Dialysis Patients: Validity, Prognostic Value, Strengths, and Limitations of Available Techniques. *Depth Top Rev Am J Nephrol.* 2020;51:589-612.
9. Davies SJ, Brown EA, Frandsen NE, Rodrigues AS, Rodríguez-Carmona A, Vychytil A, et al. Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treated with APD: Data from EAPOS on the effects of glucose and icodextrin prescription. *Kidney Int.* 2005;67:1609-15.
10. Sans MB, Pérez-Fontán M, Martínez-Alonso M, Bajo A, Betriu À, Valdivielso JM, et al. The modality of dialysis does not influence atheromatous vascular disease progression or cardiovascular outcomes in dialysis patients without previous cardiovascular disease. *PLoS One.* 2017;12:e0186921.
11. Drepper VJ, Kihm LP, Kälble F, Diekmann C, Seckinger J, Sommerer C, et al. Overhydration Is a Strong Predictor of Mortality in Peritoneal Dialysis Patients - Independently of Cardiac Failure. *PLoS One.* 2016; 11:e0158741.
12. Pérez M, Machado D, López A, García A, Rodríguez A. Significado y manejo de una baja capacidad de ultrafiltración al inicio del tratamiento con diálisis peritoneal. *Nefrología.* 2017;9:1-103.
13. Morelle J, Marechal C, Yu Z, Debaix H, Corre T, Lambie M, et al. AQP1 Promoter Variant, Water Transport, and Outcomes in Peritoneal Dialysis. *N Engl J Med.* 2021;385:1570-80.
14. Mehrotra R, Stanaway IB, Jarvik GP, Lambie M, Morelle J, Perl J, et al. A genome-wide association study suggests correlations of common genetic variants with peritoneal solute transfer rates in patients with kidney failure receiving peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2021;100:1101-11.
15. Ni J, Verbavatz JM, Rippe A, Boisdé I, Moulin P, Rippe B, et al. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and ultrafiltration during peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2006;69:1518-25.
16. Yang B, Folkesson HG, Yang J, Matthay MA, Ma T, Verkman AS. Reduced osmotic water permeability of the peritoneal barrier in aquaporin-1 knockout mice. *Am J Physiol - Cell Physiol.* 1999; 276:C76-81.
17. Morelle J, Sow A, Vertommen D, Jamar F, Rippe B, Devuyst O. Quantification of osmotic water transport in vivo using fluorescent albumin. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2014;307:F981-9.
18. Milia L, Pozzoni P, Virga G, Crepaldi M, Vecchio L Del, Andrulli S, et al. Peritoneal transport assessment by peritoneal equilibration test with 3.86% glucose: A long-term prospective evaluation. *Kidney Int.* 2006;69:927-33.
19. Morelle J, Sow A, Fustin CA, Fillée C, Garcia-Lopez E, Lindholm B, et al. Mechanisms of Crystalloid versus Colloid Osmosis across the Peritoneal Membrane. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:1875-86.
20. Piccapane F, Gerbino A, Carosino M, Milano S, Arduini A, Debellis L, et al. Aquaporin-1 facilitates transmesothelial water permeability: In vitro and ex vivo evidence and possible implications in peritoneal dialysis. *Int J Mol Sci.* 2021;22:12535.
21. Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, Meeus F, Borras M, Riegel W, et al. Survival of Functionally Anuric Patients on Automated Peritoneal Dialysis: The European APD Outcome Study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2948-57.
22. Davies SJ, Brown EA, Riegel W, Clutterbuck E, Heimbürger O, Vega Diaz N, et al. What is the link between poor ultrafiltration and increased mortality in anuric patients on automated peritoneal dialysis? Analysis of data from EAPOS. *Perit Dial Int.* 2006;26:458-65.
23. Devuyst O. Assessing transport across the peritoneal membrane: Precision medicine in dialysis. *Perit Dial Int.* 2021;41:349-351.
24. Protein Atlas. Expresión de AQP. Disponible en: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000240583-AQP1/tissue>; (acceso: 14 de noviembre de 2022).