

POLYQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

Elisabet Ars, Carmen Bernis, Gloria Fraga, Víctor Martínez, Judith Martins, Alberto Ortiz, José Carlos Rodríguez-Pérez, Laia Sans, Roser Torra
en nombre del grupo de trabajo de enfermedades renales hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología.

GUÍAS CLÍNICAS ESPAÑOLAS

Elisabet Ars¹, Carmen Bernis², Gloria Fraga³, Víctor Martínez⁴, Judith Martins⁵, Alberto Ortiz⁶, José Carlos Rodríguez-Pérez⁷, Laia Sans⁸, Roser Torra⁹ en nombre del grupo de trabajo de enfermedades renales hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología *

¹Laboratorio 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

²Servicio de Nefrología, Hospital de la Princesa, REDinREN, Madrid, Spain

³Sección de Nefrología peditátrica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona

⁴Servicio de Nefrología, Hospital Reina Sofía, Murcia

⁵Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Getafe, Universidad Europea de Madrid, Madrid

⁶Servicio de Nefrología. IIS-Fundacion Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, IRSIN, REDinREN, Madrid

⁷Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria

⁸Servicio de Nefrología, REDinREN, Hospital del Mar, Barcelona

⁹Enfermedades Renales Hereditarias. Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau (IIB-Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, REDinREN, Instituto de Investigación Carlos III, Barcelona, Spain

***Otros autores que han contribuido del grupo de trabajo de enfermedades renales hereditarias: María Vanessa Pérez Gómez, Gloria Antón Pérez, Mónica Furlano, Nadia Ayasreh**

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

Los autores agradecen a Yves Pirson, York Pei, Arlene Chapman, Vicente Torres y Lisa Guay Woodford su inestimable aportación crítica en secciones específicas de las presentes guías. El presente estudio ha sido financiado por: Fondos FEDER y ISCIII: ISCIII-RETIC REDinREN/RD06/0016 y fondos FEDER RD012/0021, FIS PI12/01523, FIS PI13/01731.

Correspondencia:

Dra. Roser Torra
Enfermedades Renales Hereditarias
Fundació Puigvert
Cartagena 340-350
08025 BARCELONA
SPAIN
Tel 34 93 4169700
Fax 34 93 4169730
rtorra@fundacio-puigvert.es

00

INTRODUCCIÓN

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. Su prevalencia estimada es de 1 cada 800 personas¹. 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^{2,3}. Se caracteriza por la progresiva aparición de quistes renales que suelen conducir a la enfermedad renal crónica terminal (ERCT), generalmente en la edad adulta. Así mismo se asocia a manifestaciones sistémicas tales como: hipertensión arterial, aneurismas intracraneales, poliquistosis hepática, anomalías valvulares y quistes en otros órganos. Durante las últimas dos décadas se han producido grandes avances en el conocimiento de la enfermedad. A mitad de los años noventa se identificaron los genes causantes de la PQRAD: *PKD1* y *PKD2*^{4,5}. Posteriormente se estudiaron las proteínas para las que codifican estos genes: poliquistinas 1 y 2. El conocimiento sobre la enfermedad se amplió al localizar estas proteínas en el cilio primario y descubrir las anomalías que presenta la célula tubular renal en los afectados por PQRAD. La sobreexpresión o déficit de ciertas moléculas en la célula poliquística ha hecho que éstas se convirtieran en dianas terapéuticas, de manera que actualmente hay varios fármacos en estudio como tratamiento de la enfermedad. En el momento de publicación de estas guías (Septiembre 2014), solo hay un fármaco específico para la PQRAD aprobado en Japón: el tolvaptán⁶.

Existen escasos ensayos controlados aleatorios prospectivos así como pocos estudios clínicos que incorporen un diseño experimental para el diagnóstico y manejo de la PQRAD. Dichos estudios son difíciles de realizar debido al número relativamente pequeño de pacientes en cada centro así como a la heterogeneidad, con respecto a la presentación clínica, de la enfermedad. Próximamente, la iniciativa KDIGO en PQRAD abordará el manejo de la enfermedad e identificará las necesidades de investigación.

Las recomendaciones de consenso de las presentes guías clínicas se basan en gran medida en la experiencia y las opiniones de los autores, así como en una búsqueda en la literatura. Se han utilizado la Cochrane Library, MEDLINE y la base de datos de Revisiones Sistemáticas (hasta el 1 de diciembre de 2013). Se hicieron búsquedas utilizando los términos de búsqueda "PQRAD" o "riñón poliquístico" en combinación con los términos "diagnóstico" o "imágenes" o "gen" o "hipertensión" o "IRC" o "enfermedad renal crónica" o "insuficiencia renal crónica" o "ERT" o "enfermedad renal terminal" o "diálisis" o "trasplante" o "infección" o "dolor" o "hígado" o "aneurisma" o "cáncer" o "embarazo" o "niños". En gran medida, seleccionamos las publicaciones de los últimos 10 años, pero no se excluyeron las publicaciones más antiguas relevantes. 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. Dichos autores llegaron a un consenso sobre las recomendaciones y consideraron que los beneficios superaban los riesgos potenciales. Los niveles de evidencia son 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, hipertensión, dolor, evaluación de la progresión de la enfermedad renal, enfermedad renal terminal, poliquistosis hepática, aneurismas intracraneales, otras características extrarrenales y PQRAD en los niños.

01

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 el ~10-15 % de los pacientes, se basa en las características clínicas de la enfermedad, pero a veces se necesita 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, hipertensión y quistes hepáticos es altamente sugestiva 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 muy útil.

Incluso en ausencia de un tratamiento específico, el diagnóstico precoz en adultos puede mejorar los factores de riesgo cardiovasculares.

Recomendaciones:

1. Se debe aconsejar a un paciente diagnosticado de PQRAD que informe a sus familiares de primer grado sobre el riesgo de padecer la enfermedad y debe ofrecerse a los mismos el despistaje de la misma (D).
2. Debe ofrecerse siempre consejo genético (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 permite detectar quistes de 1 cm de diámetro, está ampliamente disponible, es barata y no requiere radiación o contraste⁷. 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.

Se han definido los criterios diagnósticos mediante ecografía y están disponibles para los pacientes con mutaciones en el gen *PKD1*⁸ y para los pacientes con antecedentes familiares pero genotipo desconocido⁹ (Tabla 2). La sensibilidad de la ecografía clásica para pacientes *PKD1* es significativamente mayor que en los pacientes *PKD2*⁹.

La tomografía computarizada (TC) es más sensible que la ecografía clásica y puede detectar quistes de tan sólo 0,5 cm, 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 no se usa rutinariamente para el diagnóstico o para estudios de seguimiento de la PQRAD. 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 monitorizar el volumen renal durante el tratamiento para evaluar la eficacia del mismo (ensayos clínicos). Sin embargo, no se utiliza de forma rutinaria porque es costosa, laboriosa, y se requiere un complejo análisis de

imagen para calcular el volumen total de los riñones. Es posible que RM más simples, a un costo más bajo, y con un tiempo de exposición más corto puedan ser adecuadas para el cálculo del volumen renal en un entorno clínico incluso fuera de un ensayo clínico¹⁰. No existen criterios clínicos para el diagnóstico de la PQRAD mediante TAC o RNM.

Recomendaciones:

1. La ecografía es la herramienta diagnóstica de cribaje recomendada para los familiares de un caso índice. Se deben utilizar los criterios definidos en la Tabla 2 (C).
2. La TC se debe utilizar en casos dudosos o en aquellos con sospecha de otra patología renal asociada tal como litiasis o tumores (D).
3. La RM se debe reservar para el seguimiento de volumen renal en ensayos clínicos y en algunos casos para distinguir un quiste renal de un tumor (D)

Diagnóstico genético de la PQRAD

En la actualidad el diagnóstico genético de la PQRAD es caro y laborioso, por lo que está únicamente indicado en determinados pacientes. 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.
3. Familias con un familiar con debut muy temprano de la enfermedad, ya que en estos casos pueden estar alteradas ambas copias del gen *PKD1* presentando un alelo hipomórfico (variante de secuencia que genera una proteína parcialmente funcional) o estar causados por herencia oligogénica (mutaciones en más de un gen *PKD*)^{11,12}.
4. Pacientes que desean consejo genético, especialmente las parejas que solicitan un diagnóstico genético preimplantacional.

El diagnóstico genético rutinario para determinar si el gen causante de la enfermedad es *PKD1* o *PKD2*, o determinar el tipo de mutación, es actualmente cuestionable dado que existe una considerable variabilidad clínica asociada a cada gen y al tipo de mutación y el resultado no modificará la aproximación terapéutica. No obstante, cabe destacar que recientemente se ha descrito una importante correlación genotipo-fenotipo¹³. Las mutaciones *PKD1* truncantes (aquellas que generan una proteína con un tamaño inferior al de la proteína normal) tienen peor pronóstico que las mutaciones *PKD1* no-truncantes (aquellas que generan una proteína con un cambio de aminoácido o una inserción/delección de un número de aminoácidos inferior a 5). Las mutaciones *PKD2* tienen mejor pronóstico que las *PKD1*.

El diagnóstico genético de la PQRAD se puede abordar a partir de 2 aproximaciones: análisis de ligamiento y análisis mutacional. El método debe escogerse según: i) si se trata de un caso familiar de PQRAD con múltiples familiares afectados y no afectados dispuestos a colaborar o un núcleo familiar pequeño o un caso esporádico; ii) si el diagnóstico clínico de PQRAD es absolutamente certero o incierto; iii) las técnicas disponibles y experiencia del laboratorio que vaya a realizar el estudio.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la PQRAD

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

RNM: resonancia nuclear magnética, UIV: urografía intravenosa

Tabla 2. Criterios diagnósticos ecográficos para la PQRAD

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

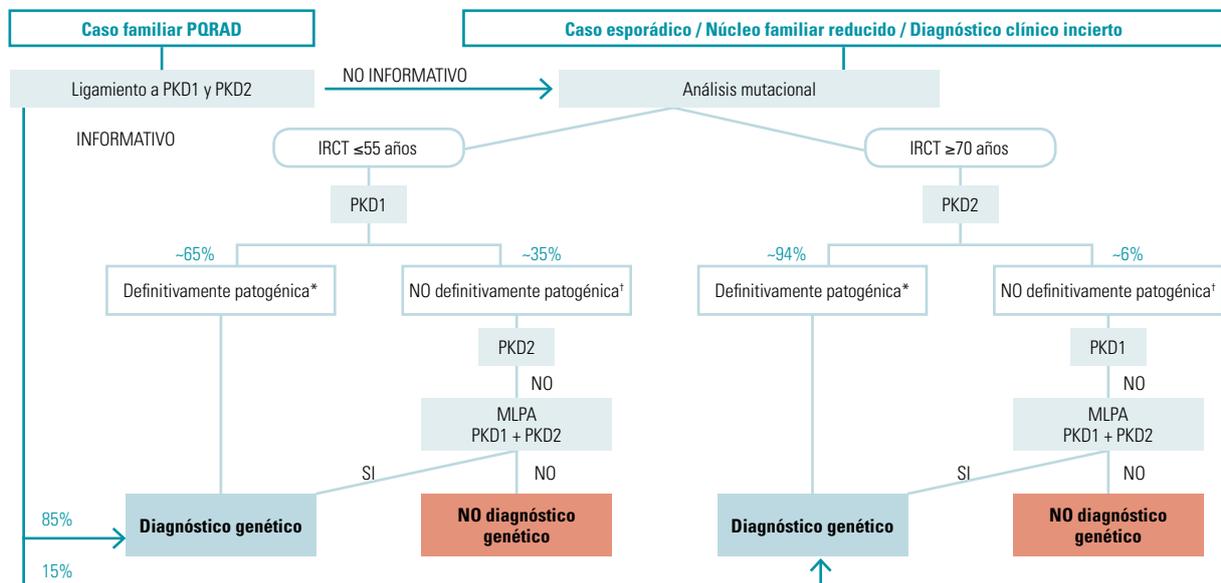
- Por lo menos 2 quistes en los riñones o 1 quiste en cada riñón en pacientes menores de 30 años.
- Por lo menos 2 quistes en cada riñón en pacientes con edades entre 30-59 años.
- Al menos 4 quistes en cada riñón en pacientes de 60 años o mayores.

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.

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico genético de PQRAD



*Definitivamente patogénicas: Frameshift, nonsense, canonic splicing

†No definitivamente patogénicas: missense, non canonic splicing

Recomendaciones:

1. El diagnóstico genético de rutina de 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 con diagnóstico clínico incierto, debut muy temprano de la enfermedad y diagnóstico genético preimplantacional (Tabla 3) (D).
3. El método de diagnóstico genético debe escogerse según la presentación clínica, las características de la familia y las técnicas de diagnóstico genético disponibles (sin grado de recomendación).

Diagnóstico indirecto: Análisis de ligamiento genético

El análisis de ligamiento es un estudio indirecto cuyo objetivo es determinar si es el gen *PKD1* o el gen *PKD2* el causante de la enfermedad en una determinada familia. Se basa en identificar el haplotipo (conjunto de alelos de una determinada región cromosómica que se heredan en bloque) que segrega con la enfermedad en la familia, es decir, el haplotipo que comparten los familiares afectados y que no presentan los no afectados.

La principal limitación del análisis de ligamiento es que sólo puede ser utilizado en los casos familiares. Es imprescindible que participen en el estudio al menos tres miembros de la familia diagnosticados de PQRAD con certeza absoluta. Únicamente determinadas familias son lo suficientemente grandes para que sea posible confirmar el ligamiento a uno de los dos genes (*PKD1* o *PKD2*) y descartar el ligamiento al otro gen. Algunos fenómenos que pueden complicar el análisis de ligamiento son la presencia de mutaciones *de novo*, alelos hipomórficos^{11,14}, recombinaciones y mosaicismos¹⁵. Una vez que se ha identificado el haplotipo que segrega con la enfermedad en la familia, los familiares con riesgo pueden ser diagnosticados en base a determinar si son portadores o no de dicho haplotipo.

Recomendaciones:

1. Para realizar un análisis de ligamiento en una familia es imperativo que al menos participen en el estudio 3 miembros de la familia que hayan sido diagnosticados de PQRAD con certeza absoluta y que la familia sea lo suficientemente grande para que el estudio sea informativo (C).
2. El análisis de ligamiento es informativo, si la enfermedad en la familia segrega únicamente con *PKD1* o *PKD2* (C).

Diagnóstico directo: Análisis mutacional

Actualmente, la técnica de elección para el análisis mutacional de los genes *PKD1* y *PKD2* es la secuenciación mediante el método de Sanger de los 46 exones y regiones intrónicas flanqueantes de *PKD1* y los 15 de *PKD2*¹⁶⁻¹⁸. Generalmente se inicia el análisis con la secuenciación de *PKD1*, dado que es el causante del 85% de los casos PQRAD. No obstante, si algún familiar ha llegado a IRCT después de los 70 años se inicia el análisis con la secuenciación de *PKD2* (Figura 2). En caso que la secuenciación no permita identificar ninguna mutación claramente patogénica (truncante) debe realizarse también la técnica MLPA (*Multiplex ligation-dependent probe amplification*), que detecta grandes deleciones y duplicaciones en aproximadamente un 4% de los casos¹⁹.

La ventaja del análisis mutacional en comparación con el análisis de ligamiento es que pueden ser estudiados casos aislados, pequeñas familias y casos con diagnóstico clínico incierto. La principal limitación del análisis mutacional es que la sensibilidad de la secuenciación de estos genes 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 88-94%^{16,17}.

Las dificultades del análisis mutacional de *PKD1* y *PKD2* residen principalmente en: 1) la elevada heterogeneidad alélica de estos genes, de manera que una misma mutación no se encuentra en más del 2% de familias, 2) la complejidad de *PKD1*, debido a la existencia de 6 pseudogenes con secuencia 98% idéntica en los exones 1-33 del gen *PKD1*, 3) la dificultad de clasificar las mutaciones no truncantes en patogénicas, hipomórficas o benignas, 4) la existencia de mosaicismos. Por todo ello es importante que el diagnóstico genético sea realizado por laboratorios con la experiencia apropiada.

Próximamente, las nuevas tecnologías de secuenciación masiva (*next-generation sequencing*) serán utilizadas para el diagnóstico genético de rutina de la PQRAD, lo que permitirá reducir el tiempo y el coste del análisis mutacional de estos genes.¹⁸

Recomendaciones:

1. El análisis mutacional de *PKD1* y *PKD2* puede ser usado tanto para los casos familiares como esporádicos, incluso cuando el diagnóstico es incierto (C).
2. El análisis mutacional de *PKD1* y *PKD2* es actualmente el método de diagnóstico genético de elección en la mayoría de casos, especialmente cuando la indicación es el diagnóstico pre-implantacional (D).
3. Es muy recomendable el análisis mutacional de *PKD1* y *PKD2* en los casos con un inicio muy temprano de la enfermedad y en los candidatos a donante vivo de una familia con PQRAD (D).

Tabla 3. Indicaciones 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.

MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Introducción

La hipertensión arterial (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 renal²⁰. La utilización de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) como herramienta diagnóstica en esta población es importante por la mayor prevalencia de HTA enmascarada que en población general hipertensa²¹. La aparición de HTA es más precoz en los pacientes con mutaciones en *PKD1* que en *PKD2* y en aquellos pacientes poliquísticos cuyos padres, afectos o no por la enfermedad, presenten HTA²². La HTA, aparte de asociarse con una progresión más rápida a la insuficiencia renal terminal, contribuye a la mayor morbimortalidad cardiovascular (CV) de estos pacientes.

Patogenia

Se han implicado varios mecanismos en la patogénesis de la HTA en población con PQRAD, pero el principal parece ser la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) secundaria a la isquemia intrarenal producida por la compresión de la vasculatura que generan los quistes en expansión²³. Actualmente se postula una segunda hipótesis en la génesis de HTA en poliquistosis: la expresión disminuida de poliquistina 1 o 2 en los cilios de las células endoteliales y en las células musculares lisas de los vasos se asocia a alteraciones en la estructura vascular y en su función (disminución de los niveles de óxido nítrico, alteración de la respuesta endotelial a la tensión de cizallamiento...) lo que puede conducir a la aparición de HTA²⁴. Entre otros mecanismos relacionados con la HTA, en la poliquistosis se encuentran: 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^{25,26}.

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 y limitar el consumo de sal a 6 gr/d.

Dado que el principal mecanismo etiológico en la génesis de la hipertensión 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. Es conocido que los IECA o los ARA II por separado no inhiben completamente el SRAA; la seguridad y eficacia de combinar estas dos familias está siendo evaluada en el estudio HALT²⁷. Los bloqueantes 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.

Objetivo de PA

En relación al objetivo de presión arterial (PA) en el paciente poliquístico hipertenso, la evidencia científica actual no ha demostrado mejor función renal con un control de PA más estricto respecto al estándar²⁸, aunque parece que un control más intensivo conduce a reducción de la excreción urinaria de albúmina y de la hipertrofia ventricular izquierda,

lo que sugiere que esto podría ofrecer beneficios por lo menos desde el punto de vista del riesgo cardiovascular²⁹. Por lo tanto, y hasta que el estudio HALT proporcione información clara sobre los potenciales efectos de un control intensivo (PA <95-110/60-75 mmHg) frente a un control estándar (PA <120-130/70-80 mmHg) de las cifras de PA en PQRAD se recomendará un objetivo de presión arterial similar al resto de la población con enfermedad renal, teniendo en cuenta además que las Guías Europeas de Hipertensión y JNC 8^{30,31} difieren respecto las KDIGO en el valor de PA objetivo a conseguir.

Riesgo Cardiovascular global

Parte del mayor de riesgo CV que presentan los pacientes con PQRAD va ligado a la presencia de HTA como factor de riesgo, pero también a la mayor afectación subclínica de órgano diana en comparación con los pacientes con HTA esencial; aproximadamente el 50% de los pacientes poliquísticos con HTA presentan hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por ecocardiograma³² aunque por resonancia magnética y en pacientes tratados con inhibidores del SRAA la prevalencia es menor³³. El riesgo CV de estos pacientes va ligado también a la presencia de enfermedad CV establecida, y la enfermedad renal crónica estadios 4 y 5 o la proteinuria superior a 300mg/24h (o índice proteína/creatinina en muestra única de orina > 300mg/g) son considerados equivalentes de enfermedad CV establecida según las últimas guías de la Sociedad Europea de HTA y Cardiología³⁰.

Finalmente, la presencia de otros factores de riesgo asociados a la HTA conferirían también un mayor riesgo CV a los pacientes con PQRAD, pero no existe conocimiento sobre la prevalencia de éstos en población poliquística comparado con población general o población con HTA esencial. En relación a estos factores de riesgo cardiovascular y hasta tener evidencia específica en PQRAD, se aconseja aplicar las guías actuales en relación al manejo del riesgo cardiovascular en enfermedad renal crónica (<http://kdigo.org/home/guidelines/blood-pressure-in-ckd/>), lípidos (<http://kdigo.org/home/guidelines/lipids/>), anemia (<http://kdigo.org/home/guidelines/anemia-in-ckd/>) y metabolismo óseo mineral (<http://kdigo.org/home/mineral-bone-disorder/>).

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 6 gr/d. (C)
2. Se recomienda realizar automedida de la presión arterial o monitorización ambulatoria de la presión arterial para conseguir un diagnóstico precoz de hipertensión (D).
3. El objetivo de PA en la consulta debería ser similar al de otros pacientes con enfermedad renal crónica hasta disponer de los resultados del estudio HALT (D).
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 cardiovascular y tratar todos aquellos factores de riesgo cardiovascular modificables según las guías de ERC (sin grado de recomendación).

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN LA PQRAD

El progresivo deterioro de la función renal determina el pronóstico de la PQRAD³⁴. Tras el inicio de la Enfermedad Renal Crónica (ERC), la tasa media de descenso del filtrado glomerular es 4,4-5,9 ml / min / año²⁸. La función renal permanece normal durante las primeras décadas de la vida, a pesar del crecimiento del volumen renal; y puede asociarse con HTA y defectos de la concentración urinaria.

Existen una serie de factores de progresión que determinan la evolución de la ERC (Tabla 4) hasta ser necesario, en muchos casos, el inicio del Tratamiento Renal Sustitutivo (TRS). Los principales factores son: genéticos, volumen renal e hipertensión arterial. Los factores genéticos dependen del gen mutado (la mutación en *PKD1* tiene peor pronóstico, iniciando TRS a los 58 años vs 79 años en *PKD2*) y del tipo de mutación (siendo más graves las de tipo truncante)¹³. El volumen renal es el mejor predictor de la progresión de la ERC³⁵, siendo el deterioro renal más rápido cuando el volumen total del riñón es mayor de 1500 ml³⁶. La HTA se asocia con un mayor volumen renal³⁷.

Otros factores de progresión son: proteinuria (no es un marcador habitual de la enfermedad)³⁸, edad de inicio de los síntomas (primer episodio de hematuria antes de los 30 años)³⁹, hipertrofia del ventrículo izquierdo, incapacidad de concentración urinaria o niveles bajos de HDL-colesterol⁴⁰. Aunque, tradicionalmente el sexo masculino estaba incluido, actualmente no se ha demostrado que sea un factor de mal pronóstico⁴¹.

El aumento de la ingesta de agua libre puede disminuir los niveles de vasopresina y de AMP cíclico, frenando la quistogénesis y ralentizando del deterioro de la función renal^{42,43}. La dieta debe ser hiposódica y normalizar los niveles de HDL-colesterol por su papel protector sobre los vasos sanguíneos. Se sugiere evitar la cafeína porque puede estimular el AMP cíclico⁴⁴.

Recomendaciones:

1. En la actualidad no existe ningún tratamiento aprobado como indicación específica para frenar la pérdida progresiva de la función renal en la PQRAD en nuestro país (C).
2. Se recomienda una ingesta elevada de agua libre, al menos, de 2 a 3 litros al día, en el caso de ERC estadios 1-3 (D).
3. La administración a largo plazo de medicamentos nefrotóxicos debería evitarse (sin grado de recomendación).
4. Debe realizarse un seguimiento por el nefrólogo, periódicamente, según el Filtrado Glomerular, que incluya analítica y ecografía renal. Los pacientes adultos sin insuficiencia renal y con tensión arterial controlada pueden ser visitados anualmente (D).
5. El volumen renal total es el mejor predictor del pronóstico

renal en pacientes con PQRAD. Se recomienda la realización de ecografías seriadas para el seguimiento del paciente poliquístico debido a su costo y la falta de contraindicaciones. La RM, aunque es más sensible, se reserva para ensayos clínicos. Es probable que un RM simplificada se pueda usar en la práctica clínica en un futuro próximo (D).

6. Los pacientes deben evitar deportes de contacto así como situaciones que conlleven un elevado riesgo de trauma abdominal (D).

Embarazo en la PQRAD

Las mujeres con PQRAD que presentan insuficiencia renal o hipertensión arterial tienen un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia y pérdida fetal durante el embarazo⁴⁵. No obstante, el embarazo no estaría contraindicado en mujeres normotensas con función renal normal.

Recomendaciones:

1. El embarazo no se recomienda en mujeres con PQRAD y ERC estadios 3-5 excluyendo las pacientes trasplantadas (D).
2. Las gestantes hipertensas con PQRAD deberían ser controladas como embarazo de alto riesgo (C).
3. Las mujeres embarazadas normotensas con PQRAD no necesitan un seguimiento especial aunque debe prestarse especial atención al control de la tensión arterial (Sin Grado de Evidencia).

Carcinoma renal

El carcinoma renal no aparece con mayor frecuencia que en otras poblaciones con ERC, pero puede ser más difícil de diagnosticar⁴⁶.

Recomendaciones:

1. Ante una hematuria macroscópica que dure más de 1 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 debe hacer sospechar un carcinoma renal (C).

Tabla 4. Factores de progresión y Prevención de la ERC

Factores de progresión de la enfermedad		Prevención de la progresión
Mayores	Menores	
Mutación Genética (PKD1 > PKD2)	Edad inicio de síntomas	Controlar la HTA
Volumen Renal Total	Proteinuria	Aumentar HDL- Colesterol
Volumen Quístico Total	Dislipemia	Beber abundante agua
HTA	Alteración concentración urinaria	Dieta sin sal y baja en proteínas
	Otros	Evitar la cafeína

DOLOR AGUDO O CRÓNICO, INFECCIÓN QUÍSTICA Y SANGRADO

Las principales causas de dolor agudo son pielonefritis, infección quística, hemorragia quística y urolitiasis³⁴. Pueden ser sintomáticos tanto los quistes renales como los hepáticos. La hemorragia o ruptura de quistes suele presentarse como dolor agudo que puede estar acompañado de hematuria macroscópica y/o anemización. 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 limitaciones de las diferentes técnicas de imagen en pacientes con PQRAD con dolor, fiebre o sangrado se resumen en la tabla 5^{47,48}. 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 2.b) a la que algunos autores añaden la ausencia de evidencia de sangrado intraquístico reciente en la TC sin contraste^{47,49-51}. Sin embargo, es posible la coexistencia de infección y hemorragia. El tratamiento empírico de la infección quística debe cubrir los gérmenes causales más frecuentes, las bacterias Gram-negativas entéricas, con antibióticos que tengan buena penetración en quistes⁵². Se ha descrito un aumento de niveles de CA19-9 circulante en pacientes con infección de quistes hepáticos⁵³. 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 calcio⁵⁴. Los factores predisponentes incluyen hipocitruuria, hiperoxaluria, hipercalcemia, hipomagnesuria, posibles defectos de acidificación distal y, sobre todo, el estasis urinario consecuencia de la compresión del sistema colector por los quistes.

Las principales causas de dolor crónico son el aumento del tamaño de los riñones o del hígado.

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 litros por día (D).
- Se sugiere aconsejar el auto-tratamiento domiciliario de la hematuria macroscópica, siguiendo instrucciones pre-establecidas 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 glóbulos rojos en caso de anemización, desmopresina si el filtrado glomerular es $<15 \text{ ml/min/1.73m}^2$, 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 $>38^\circ\text{C}$, b) dolor localizado en el flanco y c) proteína C reactiva (PCR) $>5 \text{ mg/dL}$ (D).
- La elevación de fosfatasa alcalina y CA19.9 sugiere 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 Gram-negativas entéricas, como las quinolonas. Se sugiere ajustar el tratamiento antibiótico de acuerdo a 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 el PET/TAC es la prueba de elección cuando no se ha localizado el quiste infectado mediante otras técnicas (D).
- 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 $>3\text{-}5 \text{ cm}$ 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).
- 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

- Se sugiere considerar el citrato potásico oral en los pacientes con urolitiasis e hipocitraturia (C)
- Se sugiere considerar la alcalinización de la orina en la urolitiasis úrica (C).
- La indicación de nefrolitotomía percutánea y de litotricia extracorpórea por ondas de choque debe ser individualizada (D).

4. Dolor crónico

- Se sugiere identificar y tratar, si es posible, la causa del dolor crónico (D).
- Se sugiere tratamiento sintomático del dolor mecánico osteomuscular o secundario a aumento del tamaño renal (D).
- Se sugiere reservar los analgésicos opiáceos para los episodios de dolor agudo (D).
- Se sugiere considerar procedimientos invasivos si el dolor secundario al aumento del tamaño renal o hepático es incontrolable con tratamiento médico (D).

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

Prueba	Ventajas	Ventajas adicionales	Desventajas	Indicación
Radiografía simple de abdomen	Barata, 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
TAC	Sensible para distinguir litiasis, pueden observarse imágenes sugestivas de hemorragia intraquistica reciente, y, a veces, sugerentes de infección (gas, nivel intraquistico, aumento de densidad de la grasa cercana)	Estimación del volumen renal; estimación de la fibrosis intersticial	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 parénquima normal periquiste.	Evaluación inicial de dolor abdominal/fiebre
RNM	Secuencias T1 y T2 similares al TAC. RNM 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 parénquima normal periquiste.	Evaluación de fiebre si TAC no resolutive
¹⁸F-FDG PET/TAC	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 48h, requiere manipulación externa de leucocitos, poca precisión, solo es positivo en 50% de los casos	Considerar si no disponibilidad de PET/TAC cuando ha fracasado imagen tradicional
Arteriografía	Diagnóstico y posible tratamiento de hemorragia quística activa grave		Radiación, invasivo, posible nefrotoxicidad por contraste	Hemorragia grave

TAC: tomografía axial computerizada, **RNM:** resonancia nuclear magnética, **DWI:** diffusion-weighted imaging.

¹⁸F-FDG PET (fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography): tomografía de emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa marcada con flúor-18.

EL TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO EN LA PQRAD

La supervivencia de los pacientes con PQRAD en TRS es más alta que la de los pacientes no afectados de PQRAD. Las complicaciones renales pueden persistir incluso después de alcanzar la ERC avanzada o terminal pero raramente dan lugar a problemas serios^{2,55}. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte⁵⁵.

En casos de hematuria franca no controlable, infección de un quiste y/o un aumento en el volumen del riñón se consideraría la nefrectomía. La hematuria franca persistente o recidivante de un quiste debe obligar a descartar una neoplasia renal.

Entre las diferentes modalidades de TRS, se ha sugerido que la diálisis peritoneal 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^{56,57}. Sin embargo, en pacientes con riñones y/o hígados 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 opción⁵⁸. Lo mismo podría decirse para aquellos pacientes con diverticulitis recurrente.

El trasplante renal en la PQRAD tiene resultados similares al resto de pacientes no-diabéticos^{2,55}. La diferencia principal reside en la necesidad de evaluar la existencia de aneurismas intracraneales y de decidir si se realiza nefrectomía de un riñón nativo⁵⁹, 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 trasplante⁶⁰. La nefrectomía laparoscópica es una buena opción, siempre que el centro tenga experiencia en este tipo de cirugía.

Aunque se ha sugerido el uso de los inhibidores de mTOR para reducir el volumen renal tras el trasplante renal, no existe evidencia suficiente para recomendar su uso como primera línea de tratamiento en los pacientes con PQRAD⁶¹.

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 (D).
4. La nefrectomía nativa electiva debe considerarse antes del trasplante renal cuando el tamaño del riñón impide la colocación adecuada del injerto. 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 hemorragia o infección persistente (D).

ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA HEPÁTICA

La enfermedad poliquística hepática es la manifestación extrarrenal más frecuente. Se define como la presencia de al menos 20 quistes simples en el hígado.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de quistes hepáticos son los siguientes: edad, sexo (más frecuente en mujeres jóvenes), múltiples embarazos, toma de estrógenos, terapia hormonal sustitutiva o anticonceptivos⁶².

La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos y tan sólo una pequeña proporción desarrolla una enfermedad hepática masiva. La principal sintomatología deriva de la hepatomegalia que puede 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, etc... El dolor abdominal suele ser la manifestación más frecuente. El parénquima hepático se conserva pese al crecimiento de los quistes hepáticos, por lo que éstos, por sí mismos, es excepcional que causen insuficiencia hepática.

Las alteraciones analíticas que podemos encontrar son: elevación de fosfatasa alcalina (FA) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT). Los niveles de bilirrubina suelen ser normales pero pueden elevarse por compresión del conducto biliar por un quiste. Los niveles del antígeno carbohidratado Ca- 19-9 se encuentran elevados en pacientes con poliquistosis hepática hasta en un 45% de los pacientes y se correlacionan con el volumen hepático⁶². Además los niveles se elevan intensamente durante infección de un quiste hepático. También pueden elevarse: CA-125, 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 severos sintomáticos.

La indicación de tratamiento se establece cuando el paciente presenta síntomas severos, 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 principales opciones terapéuticas y sus resultados se resumen en la tabla 6⁶³⁻⁶⁵.

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 Gram negativos (Ej. *Escherichia coli*). Su vía de entrada, es retrógrada por conducto biliar. En la analítica destaca: leucocitosis, elevación VSG, proteína C reactiva, elevación de bilirrubina, enzimas hepáticos (GOT, GPT), GGT y fosfatasa alcalina.

La determinación del marcador tumoral 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 mismo⁶².

El diagnóstico suele realizarse por TAC o RMN, pero la mejor herramienta diagnóstica para infección quística es tomografía por emisión de positrones tras la administración 18- fluorodesoxiglucosa (TED-FGD)^{47,66}.

El *sangrado intraquístico* suele ser 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 TAC o RMN. 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 sintomático⁶⁵.

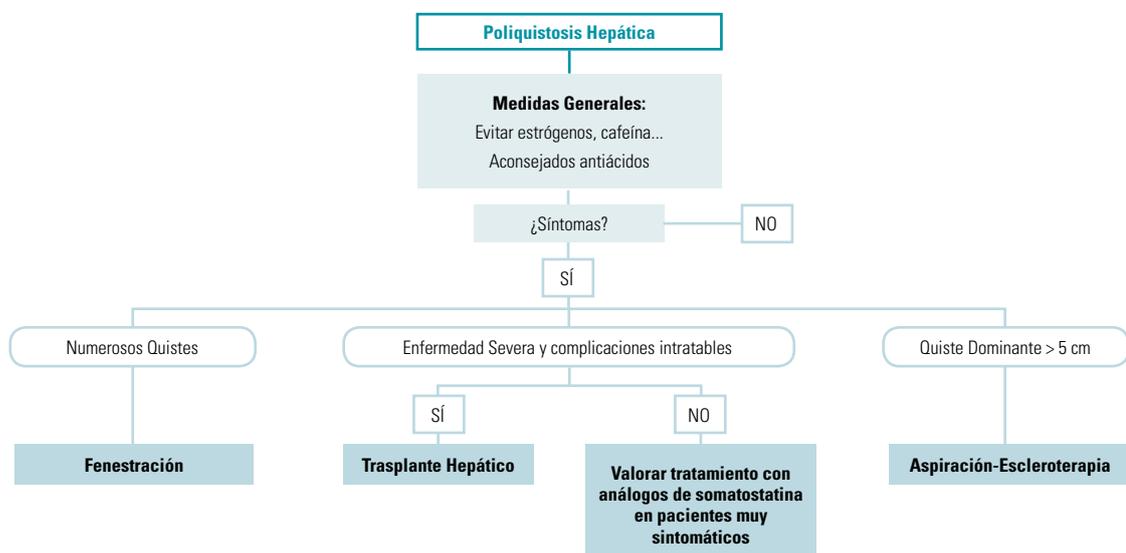
Recomendaciones:

1. Los pacientes con enfermedad poliquística hepática moderada-severa deben evitar tomar estrógenos y fármacos que estimulen la acumulación de AMPc (Ej. cafeína) (D).
2. En pacientes con poliquistosis hepática leve, en las cuales se planee 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 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 horas de inicio de tratamiento antibiótico debe asociarse una cefalosporina de 3ª generación. Cuando persisten signos de infección tras 3-5 días de inicio de tratamiento se recomienda la realización de una tomografía por emisión de positrones tras la administración 18- fluorodesoxiglucosa (TEP-FGD) con el objeto de intentar localizar el quiste infectado, si no se localizó con TAC o RMN. El drenaje percutáneo del quiste bajo control radiológico sólo se aconseja si persisten datos de infección, para identificar agente causante (D).
4. La hemorragia intraquística debe diagnosticarse con RMN y debe ser tratada con analgésicos (D).
5. El tratamiento de la enfermedad poliquística hepática sólo está indicado en pacientes muy sintomáticos. El objetivo del mismo es la reducción del volumen hepático. Las opciones terapéuticas se describen en la fig 2. La cirugía de un hígado poliquístico ha de realizarla un cirujano experto, dada la anómala anatomía hepática y la alta morbilidad de los procedimientos quirúrgicos en estos casos (C).

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

Método	Indicación	Resultado
Aspiración-escleroterapia <ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> Quiste dominante (mayor de 5 cm) responsable de los síntomas 	<ul style="list-style-type: none"> 70% mejoran o desaparecen 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 <ul style="list-style-type: none"> Combina la aspiración con la resección de las paredes superficiales de los quistes Dos tipos: <ol style="list-style-type: none"> Laparoscópica: de elección por menos desarrollo de complicaciones Abierta 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes no responden a aspiración-escleroterapia 	<ul style="list-style-type: none"> 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
Resección hepática <ul style="list-style-type: none"> Resechar el fragmento hepático más afectado Suele combinarse con fenestración en el área que no se reseca 	<ul style="list-style-type: none"> Afectación severa con al menos algún segmento hepático no afectado 	<ul style="list-style-type: none"> Efectivo en 86% Tasa de complicaciones se eleva hasta 50%: ascitis, hemorragia, sangrado. Tasa de mortalidad: 3% Puede complicar un trasplante hepático futuro
Trasplante hepático <ul style="list-style-type: none"> Trasplante hepático En algunas ocasiones Trasplante hepatorenal 	<ul style="list-style-type: none"> Afectación muy severa con complicaciones difíciles de tratar 	<ul style="list-style-type: none"> Único tratamiento curativo Supervivencia a los 5 años: 92%

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la poliquistosis hepática



ANEURISMAS INTRACRANEALES

La prevalencia de aneurismas intracraneales (AIC) en pacientes con PQRAD es en torno a un 8%, cinco veces mayor que en la población general^{34,63,67}. Los AIC son generalmente asintomáticos, se sitúan en la circulación anterior y miden menos de 6mm. La rotura de un AIC puede dar lugar a una hemorragia subaracnoidea con las consecuencias de muerte (30-40%) o incapacidad severa (30%)^{63,68}. La presentación clínica se caracteriza por cefalea súbita e intensísima acompañada, a veces, de pérdida de conciencia. El riesgo de ruptura se correlaciona con el tamaño del aneurisma y con la existencia de antecedentes familiares de PQRAD con AIC^{68,69}, pero también con la localización, presencia de saco aneurismático, existencia de HTA, consumo de tabaco, cocaína, utilización de estrógenos y/o anticoagulantes⁶⁹⁻⁷³.

La RM sin gadolinio es la técnica de preferencia para diagnosticar AIC. El cribaje de AIC en la PQRAD tiene indicaciones específicas que pueden verse en la tabla 7⁶⁹. El manejo de los aneurismas asintomáticos también se resume en la tabla 7⁷⁴. Existe controversia sobre cuando repetir los estudios de detección si un primer estudio ha resultado negativo⁷⁵. Algunos proponen repetir la exploración a los 10 años en los que tienen historia familiar de aneurismas, mientras que otros se inclinan por no repetirla nunca⁷⁵.

Recomendaciones:

1. La exploración más idónea para detectar AIC es la angiografía mediante Resonancia Magnética ARM. Si la ARM no es posible la angiografía TC (ATC) es una alternativa aceptable. (C).

2. La detección preventiva de AIC debe ser realizada solo en las situaciones que se resumen en la tabla 7 (D).
3. Los AIC asintomáticos deben ser evaluados en colaboración con neurocirugía y de acuerdo con las orientaciones de la tabla 7 (C).
4. Está indicado un TC urgente si un paciente con PQRAD desarrolla cefalea aguda intensa con o sin pérdida de conciencia (C).
5. Todos los aneurismas sintomáticos deben tratarse (C).
6. El tipo de tratamiento del AIC debe decidirse en una sesión multidisciplinar personalizada y puede incluir pinzamiento quirúrgico del cuello del aneurisma o tratamiento endovascular con coil de platino (C).

Otras características extrarrenales

Los quistes en el páncreas, las vesículas seminales y meninges suelen ser asintomáticos^{76,77}. Otras manifestaciones extrarrenales menos comunes incluyen hernias abdominales, bronquiectasias, prolapso de la válvula mitral y la enfermedad diverticular^{63,65}.

Recomendaciones:

1. No se recomienda el cribado de las manifestaciones extrarrenales (Sin Grado de Evidencia).

Tabla 7. Aneurismas Intracraneales (AIC): Manejo en la PQRAD

Indicaciones de detección preventiva, cribaje, de AIC en pacientes con PQRAD

- Historia familiar o personal de ACV o de 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 ruptura (AICA)

(modificado de Williams LN and Brown RD, *Neurol Clin Pract* 2013)

Se recomienda tratamiento:

- AIC ≥ 12 mm de diámetro
- AIC sintomático
- AIC que se modifica y aumenta

Se puede valorar tratamiento:

- 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
- 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

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

AIC: aneurisma intracraneal

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

MANEJO DE LA PQRAD EN LA INFANCIA

La mayor parte de las manifestaciones clínicas (renales y extrarenales) de la PQRAD se producen durante la edad adulta.

No obstante, la enfermedad se tiene ya al nacer: el avance de la ecografía renal en los años 80 y otras técnicas de imagen renal ha hecho posible diagnosticar esta enfermedad en un estadio pre-sintomático y actualmente se está diagnosticando en niños, recién nacidos e, incluso, fetos⁷⁸.

Se ha sugerido que los pacientes diagnosticados *in utero* ó al nacimiento tienen peor pronóstico que aquellos diagnosticados en edades posteriores de la vida^{78,79}.

En este apartado podríamos diferenciar dos subgrupos:

1. Niños con diagnóstico precoz: Aquí incluiríamos los niños con antecedentes familiares de PQRAD y que presentan algún quiste muy precozmente en la ecografía (prenatal o en los primeros meses de vida). Un elevado porcentaje de estos niños estarán asintomáticos durante toda la edad pediátrica y presentarán ERC en la edad adulta.
2. Niños con clínica precoz: En estos casos, en las ecografías prenatales ya se evidencian riñones grandes, hiperecogénicos y con múltiples quistes. Clínicamente presentan insuficiencia renal e hipertensión arterial (HTA) en los primeros meses-años de la vida. Un 1-2% de los niños con PQRAD presentan un fenotipo precoz y severo que puede ser indistinguible clínicamente de la poliquistosis renal autosómica recesiva. Aquí se incluyen los niños con secuencia Potter y significativa morbilidad y mortalidad perinatal/neonatal. Bergmann et al. demostraron recientemente que estas formas severas 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 (ver sección de diagnóstico)¹². En general los niños que se presentan con riñones aumentados de tamaño en la ecografía tienden a tener más manifestaciones clínicas que los niños con riñones de tamaño normal⁷⁸.

La mayor parte de los niños tienen pocos ó ningún síntoma durante la infancia aunque algunos estudios han demostrado que signos y síntomas de PQRAD, tales como quistes renales, HTA, hematuria macroscópica, proteinuria, dolor abdominal, masa abdominal y, menos frecuentemente, insuficiencia renal pueden observarse también en la infancia^{80,81}. El bajo peso al nacimiento en sí mismo puede predisponer a un inicio más precoz de la ERCT en pacientes con PQRAD⁸².

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 y 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 pre-

cozmente 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. Los IECA ofrecen un potencial beneficio para mejorar el deterioro de la función cardiovascular y la pérdida de función renal con el tiempo en niños con HTA borderline (TA entre el percentil 75-95)⁸³.

Las manifestaciones extrarenales son excepcionales durante la edad pediátrica⁸⁴.

Recomendaciones:

1. El cribado para PQRAD en hijos de padres poliquísticos es cuestionable desde el punto de vista ético en ausencia de un tratamiento específico (Sin Grado de Evidencia).
2. Debe de efectuarse estudio por imagen en hijos de padres poliquísticos que presenten hipertensión arterial, hematuria y/o proteinuria (Sin Grado de Evidencia).
3. Los niños con un inicio muy precoz y severo de la enfermedad deben de ser sometidos a estudio genético 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 de ser seguidos por un nefrólogo pediátrico (D).
5. Debe de controlarse la tensión arterial en niños con riesgo de PQRAD, es decir, a todo hijo de una paciente con poliquistosis debería tomársele la TA en cada visita de rutina con su pediatra (D).
6. Si se detecta HTA, deben realizarse pruebas diagnósticas para confirmar la PQRAD e iniciar tratamiento con IECA (Sin Grado de Evidencia).
7. No se aconseja la evaluación rutinaria de manifestaciones extrarenales en la infancia (Sin Grado de Evidencia).

REFERENCIAS

1. Iglesias CG, 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: 630-639. 2. Martinez 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. 3. Collins AJ, Foley RN, Herzog C *et al*. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: A7, e1-A7, 476. 4. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T *et al*. *PKD2*, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996; 272: 1339-1342. 5. 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; 78: 725. 6. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O *et al*. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2407-2418. 7. O'Neill WC, Robbin ML, Bae KT *et al*. Sonographic assessment of the severity and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: the Consortium of Renal Imaging Studies in Polycystic Kidney Disease (CRISP). *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1058-1064. 8. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994; 343: 824-827. 9. Pei Y, Obaji J, Dupuis A *et al*. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 205-212. 10. 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: 333-341. 11. 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: 848-855. 12. Bergmann C, von BJ, Ortiz BN *et al*. Mutations in multiple *PKD* genes may explain early and severe polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 2047-2056. 13. Comec-Le GE, Audrezet MP, Chen JM *et al*. Type of *PKD1* mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1006-1013. 14. Vujic M, Heyer CM, Ars E *et al*. Incompletely penetrant *PKD1* alleles mimic the renal manifestations of ARPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1097-1102. 15. Harris PC, Rossetti S. Determinants of renal disease variability in ADPKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 131-139. 16. Audrezet MP, Comec-Le GE, Chen JM *et al*. Autosomal dominant polycystic kidney disease: comprehensive mutation analysis of *PKD1* and *PKD2* in 700 unrelated patients. *Hum Mutat* 2012; 33: 1239-1250. 17. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB *et al*. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2143-2160. 18. 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: 915-933. 19. 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: 1468-1479. 20. Ecker T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 194-200. 21. Sans 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: 567-572. 22. Schrier RW, Johnson AM, McFann K, Chapman AB. The role of parental hypertension in the frequency and age of diagnosis of hypertension in offspring with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1792-1799. 23. 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: 1091-1096. 24. Rahbari-Oskoui F, Williams O, Chapman A. Mechanisms and management of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 25: Schmid M, Mann JF, Stein G *et al*. Natriuresis-pressure relationship in polycystic kidney disease. *J Hypertens* 1990; 8: 277-283. 25. 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: 1121-1129. 26. Chapman AB, Torres VE, Perrone RD *et al*. The HALT polycystic kidney disease trials: design and implementation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 102-109. 27. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ *et al*. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2037-2047. 28. Zeltner R, Poliak R, Stiasny B, Schmieder RE, Schulze BD. Renal and cardiac effects of antihypertensive treatment with ramipril vs metoprolol in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 573-579. 29. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K *et al*. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357. 30. James PA, Oparil S, Carter BL *et al*. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507-520. 31. Chapman AB, Johnson AM, Rainguet S, Hossack K, Gabow P, Schrier RW. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1292-1297. 32. Perrone RD, Abebe KZ, Schrier RW *et al*. Cardiac magnetic resonance assessment of left ventricular mass in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2508-2515. 33. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1477-1485. 34. Fick-Brosnahan GM, Belz MM, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. Relationship between renal volume growth and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: a longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1127-1134. 35. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 148-157. 36. Orskov B, Romming S, V, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Improved prognosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease in Denmark. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2034-2039. 37. Contreas G, Mercado A, Pardo V, Vaamonde CA. Nephrotic syndrome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1354-1359. 38. Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1560-1567. 39. Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB *et al*. Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 640-647. 40. Dicks E, Ravani P, Langman D, Davidson WS, Pei Y, Parfrey PS. Incident renal events and risk factors in autosomal dominant polycystic kidney disease: a population and family-based cohort followed for 22

years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 710-717. 41. Wang CJ, Creed C, Winkhofer FT, Grantham JJ. Water prescription in autosomal dominant polycystic kidney disease: a pilot study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 192-197. 42. Torres VE. Water for ADPKD? Probably, yes. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2089-2091. 43. Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T, Christensen M, Reif G, Grantham JJ. The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2723-2729. 44. 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: 1178-1185. 45. 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: 1661-1669. 46. 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: 3746-3751. 47. Alam A, Perrone RD. Managing cyst infections in ADPKD: an old problem looking for new answers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1154-1155. 48. 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: 1644-1650. 49. 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-c163. 50. 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. 51. Sallee M, Rafat C, Zahar JR *et al*. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1183-1189. 52. 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: 916-922. 53. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 513-519. 54. Perrone RD, Rutherford 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: 777-784. 55. Abbott KC, Agodoa LY. Polycystic kidney disease at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *Clin Nephrol* 2002; 57: 208-214. 56. Alam A, Perrone RD. Management of ESRD in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 164-172. 57. Norby SM, Torres VE. Complications of autosomal dominant polycystic kidney disease in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2000; 13: 30-35. 58. 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. 59. 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: 661-664. 60. Wuthrich RP, Kistler AD, Serra AL. Impact of mammalian target of rapamycin inhibition on autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplant Proc* 2010; 42: S44-S46. 61. Gervers TJ, Drenth JP. Diagnosis and management of polycystic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 101-108. 62. Pirson Y. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 173-180. 63. Drenth JP, Chrispin M, Nagorney DM, Kamath PS, Torres VE. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 2223-2230. 64. Luciano RL, Dahl NK. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 247-254. 65. 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. 66. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369: 1287-1301. 67. Chauveau D, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, Macnicol A, Gonzalo A, Grunfeld JP. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1994; 45: 1140-1146. 68. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 269-276. 69. Irazabal MV, Huston J, III, 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: 1274-1285. 70. Rinkel GJ. Natural history, epidemiology and screening of unruptured intracranial aneurysms. *J Neuroradiol* 2008; 35: 99-103. 71. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 626-636. 72. Ring T, Spiegelhalter D. Risk of intracranial aneurysm bleeding in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2007; 72: 1400-1402. 73. Williams LN, Brown RD, Jr. Management of unruptured intracranial aneurysms. *Neuro Clin Pract* 2013; 3: 99-108. 74. 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: 1023-1028. 75. Torra R, Sarquella J, Calabia J *et al*. Prevalence of cysts in seminal tract and abnormal semen parameters in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 790-793. 76. Torra R, Nicolau C, Badenas C *et al*. Ultrasonographic study of pancreatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 1997; 47: 19-22. 77. Beyer O, Gagnadoux MF, Guest G *et al*. Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosed in utero or at birth. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 380-388. 78. Shamsirsaz AA, Reza BM, Kamgar M *et al*. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in infancy and childhood: progression and outcome. *Kidney Int* 2005; 68: 2218-2224. 79. Sweeney WE, Jr, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 675-692. 80. Seliste L, de S, V, Rancin 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: 1589-1593. 81. 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: 919-924. 82. 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: 820-829. 83. Milutinovic J, Schabel SI, Ainsworth SK. Autosomal dominant polycystic kidney disease with liver and pancreatic involvement in early childhood. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 340-344.

POLQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE