

MAYO DE 2023

PROGRESIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN LA POLIQUISTOSIS

TFG DE MEDICINA

TUTOR: ESTEBAN PORRINI

MARÍA TERESA MOVILLA LA FE
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA, CHUC
Universidad de La Laguna

POLIQUISTOSIS RENAL

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA	5
DEFINICIÓN	5
GENÉTICA Y PROTEÍNAS CODIFICADAS	6
FISIOPATOLOGÍA	6
➤ Formación de quistes:	7
CLÍNICA	8
DIAGNÓSTICO	8
TRATAMIENTO	10
PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD	12
➤ Criterios de progresión rápida:	13
❖ eGFR	14
❖ TKV	14
❖ Factores genéticos y clínicos:.....	15
❖ Antecedentes familiares:	16
➤ Evaluación de la función renal:	16
❖ Creatinina	17
❖ Cistatina C.....	18
❖ Fórmulas de estimación de la función renal	19
HIPÓTESIS	22
OBJETIVOS	22
MATERIAL Y MÉTODOS	22
PACIENTES Y DISEÑO	23
VARIABLES PRINCIPALES	23
VARIABLES SECUNDARIAS	23
PROCEDIMIENTOS	24
RESULTADOS	25
➤ Características de los pacientes	25
➤ Grado de acuerdo entre la pendiente de la función renal estimada y la medida	27
➤ acuerdo entre la pendiente de gfr medida y estimada en progresadores rápidos, lentos y pacientes estables:	27
❖ Pacientes progresadores rápidos:	27
❖ Pacientes progresadores lentos:	29

❖ Pacientes estables:	29
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIÓN	33
¿QUÉ HE APRENDIDO?	33
BIBLIOGRAFÍA	34

RESUMEN

Introducción

En la poliquistosis renal autosómica dominante (PORAD) el parénquima sano es reemplazado por quistes que aumentan en número y tamaño. La evolución de la función renal no es homogénea: algunos pacientes tienen una pérdida acelerada (-5 ml/min/año), otros moderada (de -3 a -2 ml/min/año) o permanecen estables. En la práctica clínica, la evolución de la función renal se evalúa por fórmulas, que se saben son poco precisas. Sin embargo, su error en la valoración de la pérdida de función renal se desconoce.

Objetivos

Evaluar el grado de acuerdo entre la medición y la estimación de la función renal, y la valoración de su evolución en pacientes con PQRAD.

Material y métodos

Estudio de cohortes con 122 pacientes con PQRAD, a los que se les midió y estimó la función renal cada 6-12 meses con un patrón de referencia (iohexol-DBS) y distintas fórmulas de estimación (aMDRD, Cockcroft Gault, CKD-EPIcr, CKD-EPIcc, CKD-EPIcrcc, FASTcc y FASTcrcc) para calcular la pendiente (decline) de la función renal.

Resultados

Se estudiaron 105 pacientes que tenían medidas repetidas suficientes para el cálculo del decline (al menos 3). De ellos, 23 (22%) fueron progresadores rápidos, 34 (32%) progresadores moderados o lentos y 48 (46%) permanecieron estables. Las fórmulas detectaron correctamente al 39%, el 6% y el 19% de los grupos, respectivamente.

Conclusiones

No existe un acuerdo entre la medición y la estimación de la función real. Por ello, para un correcto seguimiento de los pacientes necesitamos emplear un método más preciso, como el aclaramiento plasmático de iohexol.

Palabras clave

Poliquistosis renal autosómica dominante, filtrado glomerular medido, filtrado glomerular estimado, aclaramiento plasmático de iohexol

ABSTRACT

Background

In the autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) the healthy parenchyma is replaced by cysts that increase in number and size. The evolution of renal function is not homogeneous: some patients have an accelerated loss (-5 ml/min/year), others moderate (from -3 to -2 ml/min/year) or remain stable. In clinical practice, the evolution of renal function is evaluated by formulas, which are known to be imprecise. However, its error in assessing the loss of renal function is unknown.

Objectives

To assess the degree of agreement between the measurement and estimation of renal function, and the assessment of its evolution in patients with ADPKD.

Materials and Methods

Cohort study with 122 patients with ADPKD, whose renal function was measured and estimated every 6-12 months with a reference standard (iohexol-DBS) and different estimation formulas (aMDRD, Cockcroft Gault, CKD-EPI_{cr}, CKD-EPI_{cc}, CKD-EPI_{crcc}, FAST_{cc} and FAST_{crcc}) to calculate the slope (decline) of renal function.

Results

105 patients who had sufficient repeated measurements for the calculation of the decline (at least 3) were studied. Of these, 23 (22%) were fast progressors, 34 (32%) moderate or slow progressors, and 48 (46%) remained stable. Formulas correctly detected 39%, 6%, and 19% of groups, respectively.

Conclusions

There is no agreement between the measurement and the estimate of the actual renal function. For this reason, for a correct follow-up of the patients we need to use a more precise method, such as iohexol plasma clearance.

Keywords

Autosomal dominant polycystic kidney disease, measured glomerular filtration rate, estimated glomerular filtration rate, plasma iohexol clearance.

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como cualquier anormalidad en la estructura o función del riñón, presente durante más de 3 meses y que concierna a la salud del paciente. Sus criterios diagnósticos son una tasa de filtración glomerular (GFR) < 60 ml/min/1,73m² o evidencia de daño renal como puede ser presencia de albuminuria patológica (cociente de microalbúmina y creatinina, UACR ≥ 30mg/g), sedimento urinario anormal, histología o imágenes radiológicas anormales, alteraciones por enfermedad tubular o trasplante renal. [5]

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow: moderately increased risk; orange: high risk; red: very high risk.

TABLA 1: Pronóstico de la ERC por categorías de GFR y albuminuria (KDIGO 2022 [6])

La poliquistosis renal (PQR) es la causa genética más común de la ERC (suponiendo un 10% de todos sus casos), así como de fallo renal en adultos y en niños [1,2,4,7]. Se trata de la 4ª causa de fallo renal a nivel mundial, y hasta un 6-10% de los pacientes acabará siendo tratado con diálisis o con trasplante renal. Presenta una prevalencia que varía desde 1 entre 500 hasta 1 entre 2000 casos por habitantes [2].

DEFINICIÓN

La PQR se caracteriza por el desarrollo progresivo y bilateral de quistes focales que en muchos casos acaban evolucionando a ERCT (hasta un 75% a los 70 años). Su patogenia

se centra en el cuerpo basal de los cilios en las células renales, pues su disminución o anomalías se asocian con el desarrollo de quistes. ^[1,2,3,4,15]

Su presentación más común es la autosómica dominante (PQRAD) y su morbilidad se limita mayoritariamente al riñón, hígado y sistema vascular, afectando a todos los grupos etarios; pero también es posible que se den quistes en otros órganos como páncreas, vesículas seminales y en la aracnoides. ^[3]

Existe una gran variabilidad fenotípica, desde presentaciones infantiles severas hasta pacientes ancianos con función renal adecuada. ^[3] Además, las proporciones de sexo ajustadas por edad sugieren que la PQR es más progresiva en hombres que en mujeres. ^[4]

GENÉTICA Y PROTEÍNAS CODIFICADAS

La PQR tiene dos variantes principales, la variante autosómica recesiva (PQRAR) y la autosómica dominante (PQRAD) ^[1,3,4,7,9].

La PQRAD es genéticamente heterogénea, con dos genes identificados: PKD1 (16p13.3) y PKD2 (4q21), además de algunas familias no vinculadas descritas. PKD1 representa el 85% de los casos, y es una enfermedad significativamente más grave, con una edad de inicio de ERCT 20 años antes que en PKD2 (54 frente a 74 años) dado que la aparición de los quistes se da antes. ^[3,4,7,9] La mayoría de los pacientes tienen un padre afectado, pero > 10% de las familias se pueden atribuir a una nueva mutación. ^[3,4]

El gen PKD1 codifica la proteína policistina 1 (PC1), una proteína de membrana integral grande que se relaciona con interacciones proteína-proteína y proteína-carbohidrato. El gen PKD2 codifica la policistina 2 (PC2), que es un canal catiónico no selectivo que transporta calcio. Ambas policistinas forman un complejo que se encarga de regular los niveles de Ca²⁺ intracelular y participar en las relaciones intercelulares y con la matriz, localizándose en los cilios primarios ^[1,2,3,4,7,8,9]. En ellos, las PC actúan como un sensor de flujo: la flexión mecánica de los cilios se asocia con una entrada de Ca²⁺ en la célula, que se produce a través del canal de PC2. Esta respuesta mecanosensorial se pierde en las células deficientes de PC1 ^[1,3,7].

FISIOPATOLOGÍA

En la PQR se dan una serie de cambios en el riñón que engloban la proliferación de células epiteliales, la secreción anormal de fluidos y el depósito excesivo de matriz extracelular. Asimismo, también se verán alteraciones en la microvasculatura periquística. La mayoría

de los quistes se desprenden de los túbulos a partir de los cuales se forman y se llenan de líquido por secreción transepitelial. El agrandamiento del quiste también comprime las nefronas circundantes, el intersticio y la vasculatura. Las nefronas obstruidas finalmente forman glomérulos tubulares y túbulos proximales apoptóticos. [4]

Estos eventos van acompañados de la producción de quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento por parte de las células epiteliales, fibroblastos intersticiales y células inflamatorias, como los macrófagos. De esta manera, se promueve aún más la inflamación y fibrosis, la formación de nuevos quistes y la progresión de la enfermedad, dando como resultado riñones fibróticos muy agrandados en la etapa final de la enfermedad. [4]

➤ **Formación de quistes:**

Éstos son excrecencias focales del epitelio renal llenas de líquido, que surgen en una minoría de las nefronas (alrededor del 1%) y finalmente se desprenden cuando la cantidad de PC1 o PC2 funcional cae por debajo de un nivel de umbral crítico. [4]

La formación de quistes se debe a una serie de factores, pero es principalmente esta disminución de las policistinas lo que provocará el cambio estructural:

Policistinas
<p>Las PC se localizan en la membrana plasmática apical y basolateral, así como en las uniones adherentes, desmosomas y en el cilio primario. La PC2 se localiza además en el retículo endoplasmático y media la liberación de Ca²⁺.</p> <p>Están implicadas en las adherencias célula-célula. Por eso en la PQR las uniones en el epitelio que recubre el quiste son anormales, reduciendo su fuerza mecánica y permitiendo la remodelación del citoesqueleto.</p> <p>Forman complejos de proteínas multiméricas que modulan varias vías de señalización (Ca²⁺, AMPc, mTOR, WNT, VEGF) [1,3,4,7]</p>
Vías de señalización
<p>Su interrupción produce numerosos cambios celulares en el epitelio de los quistes: alteraciones en la polaridad apical-basal, polaridad celular plana (PCP) y aumento de la producción de matriz extracelular y metabolismo celular; todo ello afecta a funciones celulares esenciales como el transporte de fluidos, la proliferación, la apoptosis, adhesión y diferenciación celular [1,3,7]</p>
Acuaporinas
<p>Facilitan el transporte anormal de líquidos en el quiste: hasta el 70% de los quistes presentan AQP1; del 30% restante, un 8% presenta AQP2 [7]</p>
Metabolismo celular
<p>Aumenta el consumo de glucosa debido al aumento de síntesis de ATP a través de glucólisis aeróbica. También se altera la oxidación de ácidos grasos [4]</p>
Estrés mecánico
<p>Los quistes pueden producir estrés mecánico en las nefronas vecinas y provocar así la apoptosis de células epiteliales renales, aumentando de esta forma la probabilidad de formación de más quistes localmente. [4]</p>

TABLA 2: Factores responsables de la formación de quistes

CLÍNICA

La mayoría de los pacientes son asintomáticos, por lo que su diagnóstico se realiza muchas veces de manera casual en pruebas diagnósticas realizadas con otro objetivo, o bien tras el diagnóstico de un familiar de PQR. [2]

Las manifestaciones clínicas van a ser consecuencia de la presencia de quistes en el parénquima renal. Las más importantes son:

- HTA: Es la primera manifestación, y constituye un factor importante del aumento de la morbimortalidad cardiovascular asociada en la PQR. [2,3,4]
- Dolor: El 60% de los pacientes presentan en algún momento dolor abdominal o en el costado. Puede ser agudo (hemorragia de un quiste renal, infección o nefrolitiasis) o crónico (agrandamiento de los quistes o del riñón en sí). [2,4]
- Hematuria: Se asocia a hemorragia o infección quística, eliminación de cálculos o neoplasias renales o del tracto urinario. [2,4]
- Infección quística: Su tríada se compone de dolor, fiebre y aumento de la PCR, y se diagnostica mediante un análisis de orina, urocultivo, hemocultivo, TC o RM. [2,4]
- Nefrolitiasis: Aumenta su frecuencia en pacientes con PQR debido al aumento de estasis urinaria y a factores metabólicos (pH urinario bajo, concentración de citrato baja y excreción disminuida de amoníaco), lo que fomenta la formación de cálculos de ácido úrico y oxalato cálcico. [2,4]
- Quistes hepáticos: Se dan por sobrecrecimiento del epitelio biliar por disminución de PCs. [2,4]
- Patología cardiovascular: HVI, dilatación de la raíz aórtica, aneurismas arteriales, valvulopatías cardíacas y aneurismas intracraneales. Su causa es la disminución de PCs en las células endoteliales y del músculo liso vascular. [2,4]
- Quistes en páncreas, vesículas seminales y en la membrana aracnoidea. [3,4]

DIAGNÓSTICO

El desarrollo de los quistes renales es un proceso que continúa a lo largo de la vida del paciente. El agrandamiento del quiste va a conllevar un aumento exponencial del volumen renal total (TKV o Total Kidney Volume, expresado en relación con la altura, hfTKV), el cual se emplea para monitorear la progresión de la enfermedad antes de una disminución

mensurable de la función. La clínica también puede servir como guía de sospecha diagnóstica décadas antes del inicio de la insuficiencia renal. [3,4]

En familiares de riesgo se puede plantear un diagnóstico presintomático mediante pruebas de imagen abdominales en las que la presencia de quistes múltiples bilaterales dará el diagnóstico. [2,4]

- **Ecografía:** La ecografía es la prueba más común y menos costosa, pero la TC o RM pueden dar más datos de valor pronóstico (htTKV). [2] En la tabla 3 vemos los criterios de gravedad para las personas en riesgo, basados en el número de quistes por edad:

Criterios diagnósticos ecográficos para PQRAD
Criterios de Ravine (1994) para los pacientes con riesgo de mutación PKD1:
<ul style="list-style-type: none"> • 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)
<ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>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.</p>

TABLA 3: Criterios diagnósticos ecográficos para PRQAD. (*Documento de consenso de la poliquistosis renal autosómica dominante, Revisión 2020 [2]*)

- **Resonancia magnética:** Se diagnostica con un número de quistes de 10 o más en el rango de 16 a 40 años. [4]

Criterios diagnósticos por resonancia magnética para PQRAD
Sujetos entre 16 y 40 años con riesgo de padecer PQRAD:
<ul style="list-style-type: none"> • >10 quistes entre los dos riñones: PQRAD • <10 quistes entre los dos riñones: no PQRAD
Sujetos entre 16 y 40 años con riesgo de padecer PQRAD y que deseen ser donantes renales:
<ul style="list-style-type: none"> • <5 quistes entre los dos riñones: aceptable como donante

TABLA 4: Criterios diagnósticos por resonancia magnética para PQRAD (*Documento de consenso de la poliquistosis renal autosómica dominante, Revisión 2020 [2]*)

- Pruebas genéticas: Los métodos de detección genético se basan en el uso de fragmentos de PCR específicos del gen, seguidos de secuenciación de Sanger o NGS. La interpretación de los resultados puede verse dificultada por el alto nivel de heterogeneidad alélica en PKD1 y PKD2. [2,4]

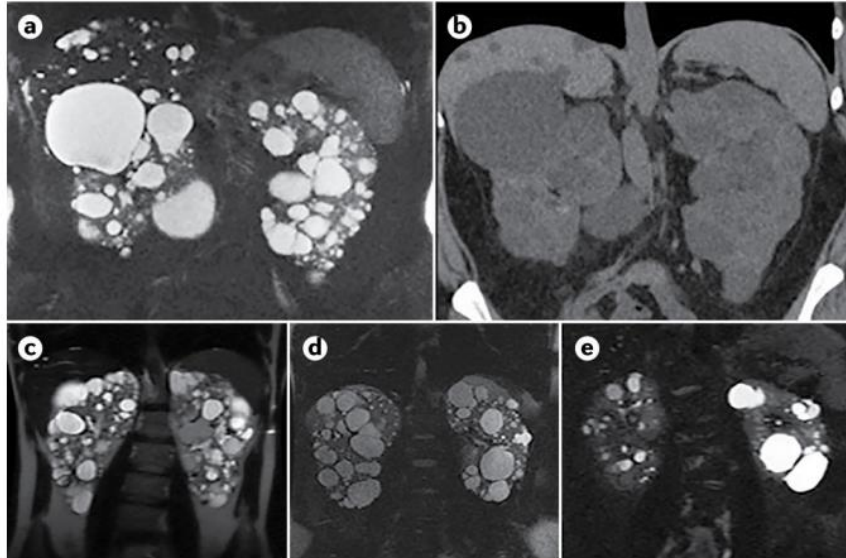


FIGURA 1: Imágenes de pacientes con PQRAD mediante resonancia magnética (a, c-e) y mediante tomografía computarizada (b) en las que vemos quistes renales (todas) y hepáticos (a-b). (*Polycystic kidney disease, 2019* [4])

TRATAMIENTO:

Las recomendaciones no farmacológicas para los pacientes con PQR son la buena hidratación, limitar la ingesta dietética de sodio y proteínas y mantener un peso saludable, así como la detección temprana y tratamiento de la HTA y dislipemia, si las manifiesta. [2,4]

También existen tratamientos dirigidos específicamente a los mecanismos cistogénicos, como el Tolvaptán (antagonista del receptor 2 de vasopresina). Éste reduce la tasa de crecimiento renal y la pérdida de eGFR en los pacientes. [1,2,3,10,15] Se emplea en la Unión Europea en pacientes desde los 18 a los 50 años con un aclaramiento de creatinina estimado ≥ 60 ml/min/1,73m², y está recomendado especialmente en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva [1,2,10]. También se ha visto que ralentiza la progresión de la enfermedad en pacientes de entre 18 a 65 años con una eGFR de 25-65 ml/min/1,73m². Sin embargo, debido a que este fármaco eleva las transaminasas séricas

en alrededor de un 5%, se debe mantener un seguimiento de las enzimas y función hepáticas. [2,10]

Por otra parte, también se deberán tratar las manifestaciones extrarrenales de la enfermedad:

- HTA: Se usan IECA tanto en las etapas tempranas como tardías de la enfermedad. También se pueden emplear ARA II. [2,3]
- Dolor: Su tratamiento dependerá del origen del dolor, destacando que estos pacientes no pueden tomar AINEs debido a su nefrotoxicidad. Por ello, se emplean otros analgésicos como el Paracetamol, Metamizol, Tramadol, etc. También se puede aplicar fisioterapia, denervación renal y esclerosis y fenestraciones de quistes. [2,4]
- Hematuria: Tratamiento conservador con reposo, hidratación, suspensión de anticoagulantes/antiplaquetarios y analgesia si fuera necesario; con estas medidas la mayoría de las hemorragias se resuelven en 2-7 días. Si los síntomas persisten se puede plantear el uso de un antifibrinolítico (ácido tranexámico) o embolización arterial. [2,4]
- Infección quística: Antibioterapia iv de amplio espectro en caso de síntomas sistémicos, con transición posterior a antibióticos v.o. que tengan buena penetración en los quistes (ciprofloxacino u otras quinolonas) durante al menos 4 semanas. Si existe absceso o pielonefritis complicada se plantea nefrectomía. [2,4]
- Nefrolitiasis: Litotricia extracorpórea y en nefrolitotomía percutánea en aquellos pacientes con enfermedad temprana y buena función renal. También se puede emplear la ureterorenoscopia flexible. [2,4]
- ERCT: Un posible tratamiento es el trasplante renal o nefrectomía radical por falta de espacio (en el momento del trasplante o posteriormente). También se puede emplear la diálisis (es más frecuente el uso de hemodiálisis que de diálisis peritoneal). [2,4]
- Quistes hepáticos: La mayoría son asintomáticos por lo que no necesitan tratamiento. Si causan dolor (por efecto masa) se puede realizar una aspiración percutánea y esclerosis del quiste, destechado, y resección-fenestración hepáticas. Como última opción se encuentra el trasplante hepático. [2,4]
- Aneurismas intracraneales: Su cribado mediante angio-RM no está contemplado debido a que la mayoría son aneurismas <7 mm en circulación anterior (80-90%

de los casos). Sin embargo, en pacientes con antecedentes familiares o personales sí se recomienda. [2,4]

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Los criterios empleados normalmente para medir la progresión en una enfermedad renal son: la incidencia de ERCT y el aumento de la creatinina sérica, que se correlaciona con la reducción de la tasa de filtración glomerular estimada o eGFR. [10]

Sin embargo, la PQR es una enfermedad de progresión lenta, por lo que estos criterios se ven cuando se da un evento agudo o cuando la enfermedad está ya muy avanzada. No obstante, existen individuos con enfermedad rápidamente progresiva y en estos casos será importante determinar su causa. [2,5, 10] Una disminución anual confirmada de eGFR ≥ 5 ml/min/1,73 m² en 1 año y/o $\geq 2,5$ ml/min/1,73 m² por año durante un período de 5 años define una progresión rápida. [10]

En diversos estudios se han investigado los posibles marcadores predictivos para una progresión rápida de la enfermedad:

Predictores genéticos	- <u>Mutación en PKD1</u> [2,4,8,9]
Predictores clínicos y de laboratorio	- Edad temprana de presentación (< 18 meses) [8,9] - Hiperfiltración glomerular en la infancia (CrCl ≥ 140 mL/1,73 m ²) [9] - Hallazgos urinarios: <u>hematuria macroscópica temprana</u> , microalbuminuria, proteinuria, ITUs de repetición, rotura quística, episodios de IRAs [8,9] - Presión arterial y hallazgos cardiovasculares: <u>HTA temprana</u> [4, 8,9] - Embarazo [8] - Disminución del flujo sanguíneo renal [8]
Predictores por imagen	- <u>TKV superior a la media corregida por edad</u> [4,8,9] - <u>Disminución de la eGFR temprana</u> [8]
Predictores demográficos y familiares	- Sexo masculino [4,8,9] - Raza negra [8] - Antecedentes familiares de HTA [8] - Antecedentes familiares de ERCT [8]

TABLA 5: Predictores de progresión de la enfermedad renal en la PQRAD

➤ **Criterios de progresión rápida:**

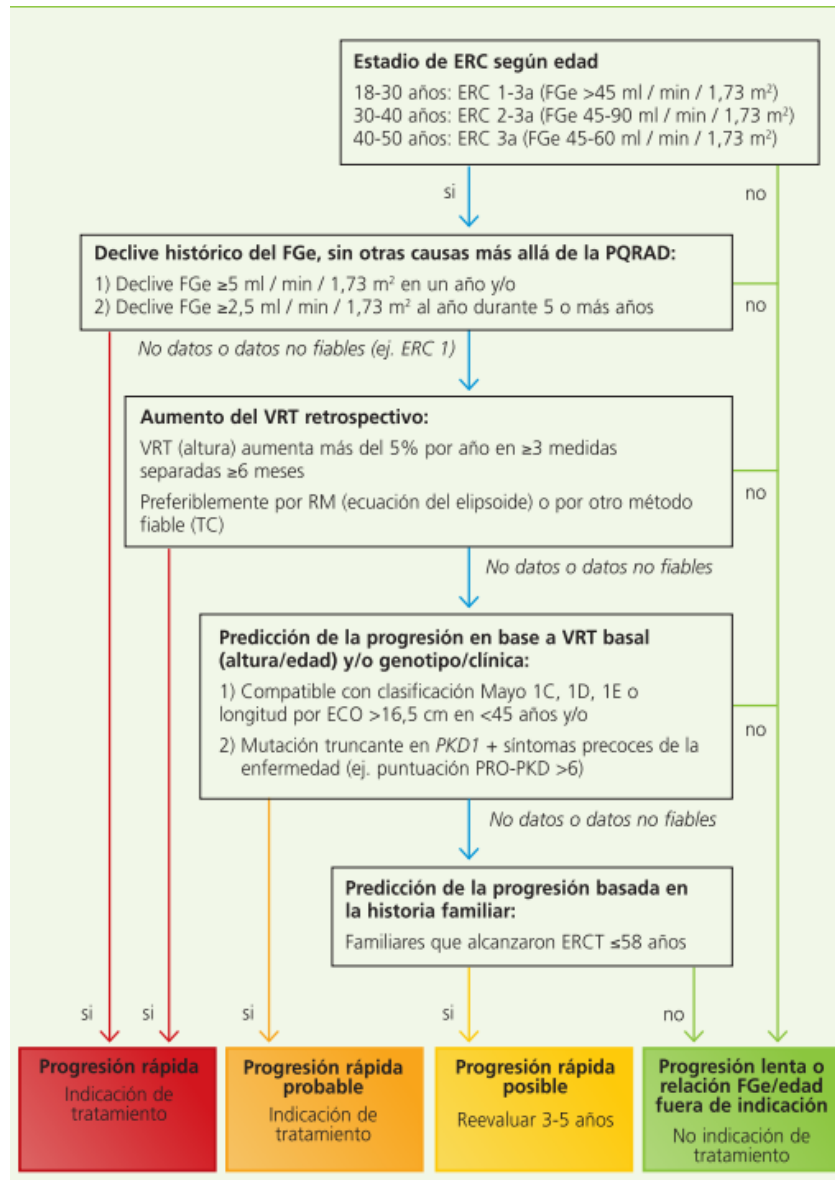


FIGURA 2: Criterios de progresión rápida en PQRAD (*Recomendaciones de la sociedad canaria de nefrología para el tratamiento de la PQRAD en Canarias* ^[11])

En la figura 2 vemos todos los factores pronósticos de la progresión, en orden jerárquico de más fiables a menos definitivos, y cómo afectan a las posibilidades de evolución del paciente.

❖ eGFR:

Se puede medir calculando el aclaramiento de una sustancia exógena (como el 125-¹²⁵Iotalamato o el iohexol) o midiendo las concentraciones séricas de marcadores de filtración endógenos (creatinina sérica, cistatina C) [10, 12,13,14,15,16]

Existen variaciones individuales en la función renal de los pacientes, así como errores en las determinaciones de creatinina, por lo que veremos cambios de la eGFR que no reflejan una disminución real de la función renal, sobre todo en las primeras etapas de la ERC. Por ello, para identificar una progresión rápida es necesario realizar múltiples mediciones. [10]

Asimismo, en pacientes jóvenes (<30 años) y sin manifestaciones clínicas, que su eGFR no cambie no implica una progresión lenta, pues la eGFR puede permanecer estable durante un período prolongado. Por eso en estos pacientes debemos basarnos en el TKV o en otros modelos predictivos. [2,10]

Por último, es importante asegurarse de que los cambios rápidos en la eGFR no vienen dados por otros factores o patologías, como pueden ser diabetes, el uso de AINEs, deshidratación o el empleo de contrastes. [10]

❖ TKV:

Su aumento se debe al crecimiento de los quistes: el aumento exponencial se puede predecir para cada quiste individualmente. Para ello, se mide el tamaño de los quistes mediante ecografía, RM o TC [2,3,4,10]. El criterio de progresión rápida es de TKV $\geq 5\%$ por año. Se aconseja repetir las mediciones tres o más veces, con al menos 6 meses de diferencia entre ellas. [9,10]

El valor predictivo de las mediciones de TKV sin otras pruebas complementarias dependerá de las características del paciente (número de quistes, edad y estatura). Si presenta quistes bilaterales y difusos, las mediciones repetidas de TKV pueden predecir la disminución de la función renal, así como la progresión a ERCT. [8,9,10]

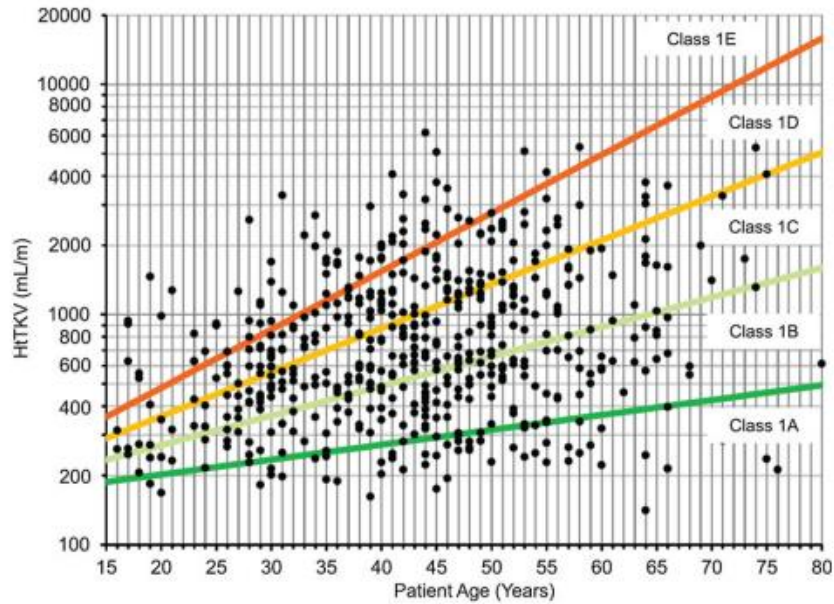


FIGURA 3:

Clasificación de Mayo para la predicción de la progresión de la enfermedad en la PQR según su htTKV (volumen renal total por altura) y su edad. Los pacientes de clase 1C, 1D y 1E tendrán progresión rápida de la enfermedad. (*Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice* ^[10])

❖ Factores genéticos y clínicos:

Presentar mutaciones en PKD1 (sobre todo mutaciones truncadas) supone un mayor riesgo de presentar enfermedad de rápida progresión, mientras que las mutaciones en PKD2 darán lugar a una enfermedad más leve. ^[2,4,8,9] Se ha establecido un sistema de puntuación de riesgo “PRO-PKD” mediante los datos recogidos en el estudio Genkyst, en el que se otorga un valor del 0 al 9 para cada variable:

Una puntuación de ≤ 3 excluye la progresión a ERCT antes de los 60 años con un valor predictivo negativo del 81%, y una puntuación > 6 predice el inicio de la ERCT antes de los 60 años con un valor predictivo positivo del 91%. Para aquellos individuos con una puntuación entre 4 y 6 puntos el pronóstico no está claro. ^[10]

Puntuación PRO-PKD para la evaluación del pronóstico en PQRAD:

- Ser hombre: 1 punto
- Hipertensión arterial antes de los 35 años: 2 puntos
- Primer evento urológico (hematuria macroscópica, dolor lumbar o infección del quiste) antes de los 35 años: 2 puntos
- Mutación PKD2: 0 puntos
- Mutación PKD1 no truncada: 2 puntos
- Mutación truncada de PKD1: 4 puntos

Una puntuación ≤ 3 excluye la progresión a ESRD antes de los 60 años con un valor predictivo negativo del 81,4%.

Una puntuación de > 6 predice una progresión rápida de la enfermedad con aparición de ESRD antes de los 60 años con un valor predictivo positivo del 90,9%.

Para aquellos con una puntuación intermedia (4-6 puntos), el pronóstico no está claro.

TABLA 6: Puntuación PRO-PKD para la evaluación del pronóstico en PQRAD (*Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice* ^[10])

❖ **Antecedentes familiares:**

Los pacientes con dos familiares de primer grado que presentan ERC en estadio terminal antes de los 58 años tienen una alta probabilidad de tener el gen PKD1 mutado, si bien existe variabilidad intrafamiliar al respecto. Por ello, en estos casos, aunque el paciente no presente otros indicios, se debe realizar un seguimiento cada 3-5 años. ^[8]

➤ **Evaluación de la función renal:**

La manera óptima de estudiar la función renal global es mediante el cálculo de la GFR, que se puede medir empleando el aclaramiento de una sustancia exógena (volumen de plasma en que una sustancia es depurada por unidad de tiempo) o estimando el de una sustancia endógena. ^[12,14,15,17]

Idealmente, la sustancia debe filtrarse a nivel glomerular sin reabsorberse ni secretarse. Para ello se puede emplear el iohexol, que se trata de un método de referencia. Sin embargo, en la práctica clínica diaria se usan biomarcadores endógenos debido a que la administración endovenosa y medición seriada del iohexol en plasma consume más tiempo. Las sustancias endógenas más empleadas son la creatinina y la cistatina C. ^[12,14]

❖ Creatinina

¿Qué es?

Se trata de un biomarcador endógeno que deriva de la creatina y fosfocreatina, y que proviene del músculo en una tasa constante. Se emplea el método enzimático para su medición. ^[12]

¿Cómo refleja la función renal?

La creatinina es filtrada libremente en el glomérulo y no se reabsorbe a nivel tubular, por lo que la cantidad total que se excreta es constante en caso de tener una función renal estable. El volumen aclarado correspondería así con la cantidad de creatinina excretada en relación con la concentración de creatinina plasmática en 24 horas. ^[12, 16]

¿Cuáles son sus limitaciones?

- Es secretada en el túbulo proximal de forma variable, cantidad que aumenta a medida que empeora la insuficiencia renal. Así, veríamos una sobreestimación de la GFR. ^[12, 13, 15, 16]
- Su excreción intestinal viene dada por flora que es capaz de degradarla, la cual prolifera a medida que decae la función renal. ^[12, 13, 16]
- Su valor depende de valores antropométricos que cambian en cada paciente, especialmente la edad, la raza y el género. Otros factores influyentes son la masa muscular, la ingesta de proteínas, los fibratos, la cantidad de ejercicio físico realizado y el empleo de medicamentos (como trimetoprim y cimetidina) que bloquean su secreción tubular, alterando los resultados. ^[12, 13, 15, 16]
- Su producción a partir de la creatina muscular podría reducirse en enfermedades asociadas a pérdida de masa muscular (enfermedad hepática grave, anorexia o sarcopenia) y aumentar en enfermedades con aumento de masa muscular (rabdomiólisis, ejercicio excesivo, corticoterapia crónica e hipertiroidismo) o aumento de proteínas en la dieta. ^[13, 16]
- Su relación con el filtrado glomerular es exponencial, no lineal. Esto hace que se pueda subestimar la importancia de pequeñas variaciones cuando la creatinina se encuentra en valores bajos, así como sobreestimar la importancia de grandes variaciones a niveles altos. ^[12, 16]

- Pueden darse errores de método a la hora de recoger la orina de 24h para el cálculo de la creatinina. [12, 15, 16]

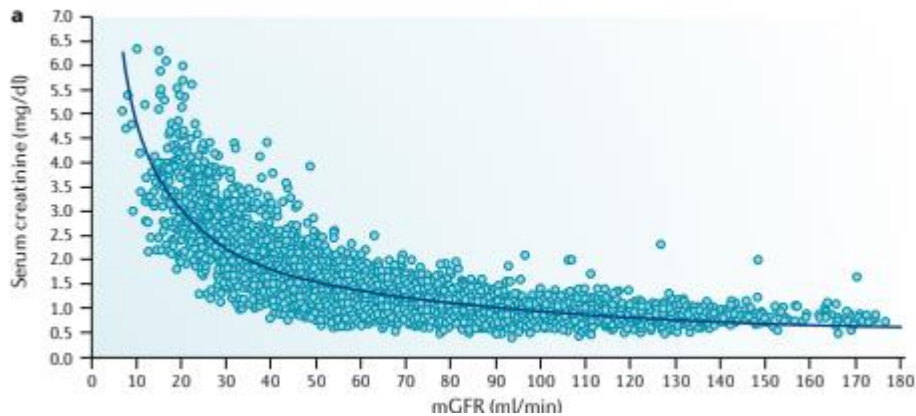


FIGURA 4: Relación curvilínea entre los niveles séricos que creatinina y el GFR medido empleando el aclaramiento plasmático de iohexol en pacientes con y sin afectación renal (*Estimated GFR: time for a critical Appraisal, [16]*)

❖ Cistatina C

¿Qué es?

Es un biomarcador endógeno que inhibe la proteasa sintetizada en el núcleo de todas las células, y se libera de forma constante. A diferencia de la creatinina, sus niveles plasmáticos no dependen de la masa muscular, dieta o raza, e influye menos el sexo o la edad. es útil en aquellos pacientes en los que el valor de la creatinina está influido por enfermedad hepática, masa muscular, etc. Se considera que tiene mejor rendimiento que la creatinina como biomarcador en la población general. Su valor normal en plasma para menores de 50 años ronda $< 1,20$ mg/L y para mayores de 50 años $< 1,55$ mg/L. [14, 16]

¿Cómo refleja la función renal?

La cistatina C tiene una tasa constante de producción y se filtra libremente a través del glomérulo. Además, es catabolizada en su totalidad a nivel tubular, por lo que no pasa a la orina y no es posible emplearla en cálculos del aclaramiento en orina de 24h. Su medición se puede realizar por inmunoturbidimetría potenciada por partículas o por inmunonefelometría. [14, 16]

¿Cuáles son sus limitaciones?

- Su uso se limita a situaciones clínicas específicas debido a su precio elevado, mayor al de la creatinina. [14]

- No existe un método estándar internacional para su medición, sin embargo, esto ha mejorado con el tiempo. ^[14]
- Tiene poco rendimiento en pacientes con trastornos tiroideos (hipo e hipertiroidismo), así como aquellos que emplean corticoides, puesto que la concentración plasmática de la cistatina C está influida por el metabolismo celular. Es por ello que también puede verse alterada en el síndrome metabólico y en situaciones de inflamación o en pacientes diabéticos. ^[14, 15, 16]
- También presenta una relación exponencial con el GFR, no lineal, presentando así el mismo problema que la creatinina. ^[16]

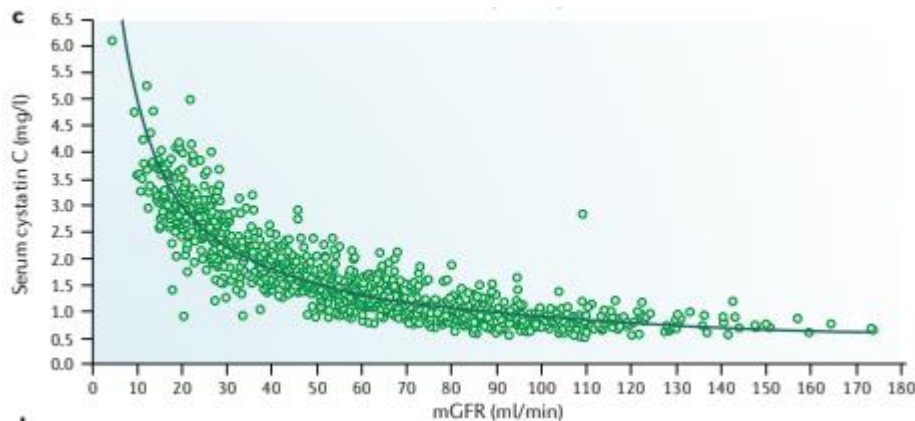


FIGURA 5: Relación curvilínea entre los niveles séricos de cistatina C y el GFR medido empleando el aclaramiento plasmático de iohexol en pacientes con y sin afectación renal (*Estimated GFR: time for a critical Appraisal* ^[16])

❖ Fórmulas de estimación de la función renal

Como ya se ha comentado, la GFR se mide de manera directa con métodos de referencia o a partir de su estimación empleando la creatinina y la cistatina C mediante fórmulas. Ambas sustancias endógenas tienen múltiples ventajas, como ya vimos, sin embargo, su estimación por fórmulas no carece de problemas; se ha visto que existen errores de cálculo en las fórmulas que no reflejan de manera correcta la función renal. ^[12,13,14,15,17]

La concordancia entre la mGFR y las fórmulas es baja, por lo que evaluar la función renal a partir de las mismas es poco fiable. Las consecuencias de ello pueden suponer un problema todavía mayor en los pacientes rápidamente progresadores hacia la ERC. Es por esto que distinguir entre pacientes con rápida progresión de los estables es crucial mediante la evaluación de su función renal. ^[15,17]

El aclaramiento de creatinina sérica de 24H (24h CrCl) se considera el marcador de función renal más utilizado en la práctica clínica como sustituto de la GFR. [12, 13, 15, 16] Sin embargo, su medición es complicada y se puede ver comprometida por fallos en la recogida de orina. [12,15, 16,17] Es por ello que se emplean fórmulas que estiman la GFR. La fiabilidad de estas ecuaciones no es perfecta, incluidas las fórmulas modernas que se basan en niveles séricos de creatinina y/o cistatina C, la edad, el peso y el sexo del paciente. De esta forma, el error promedio de cualquiera de dichas fórmulas es de alrededor de $\pm 30\%$ de la mGFR (GFR medida). Así, en un paciente con una función renal de 60 ml/min, su eGFR (GFR estimada) puede variar de 42 a 78 ml/min. La evaluación exacta de la GFR en pacientes con PQR es importante para poder saber su función renal y su evolución a lo largo del tiempo, estadificar la ERC, valorar el efecto del Tolvaptán y determinar la necesidad de terapia de diálisis, cribado de donantes renales y ajustar la dosis de agentes nefrotóxicos. [15, 16]

En un estudio de 226 pacientes realizado en el HUC, el HUDN y en el FJD, se calculó el mGFR mediante el aclaramiento plasmático de iohexol y se comprobó la concordancia entre eGFR (por diferentes ecuaciones) y mGFR. Se midió la creatinina y cistatina C, y se estimó el eGFR mediante diversas ecuaciones empleando ambas sustancias. Se concluyó que existe una baja concordancia entre mGFR y eGFR; los valores de mGFR se asociaron con un amplio rango de estimaciones. En la figura 6 podemos ver varios ejemplos en los que los valores del GFR medido tienen gran grado de desacuerdo con los estimados mediante las fórmulas MDRD, CKD-EPIcr, CKD-EPIcy y CKD-EPIrcy.

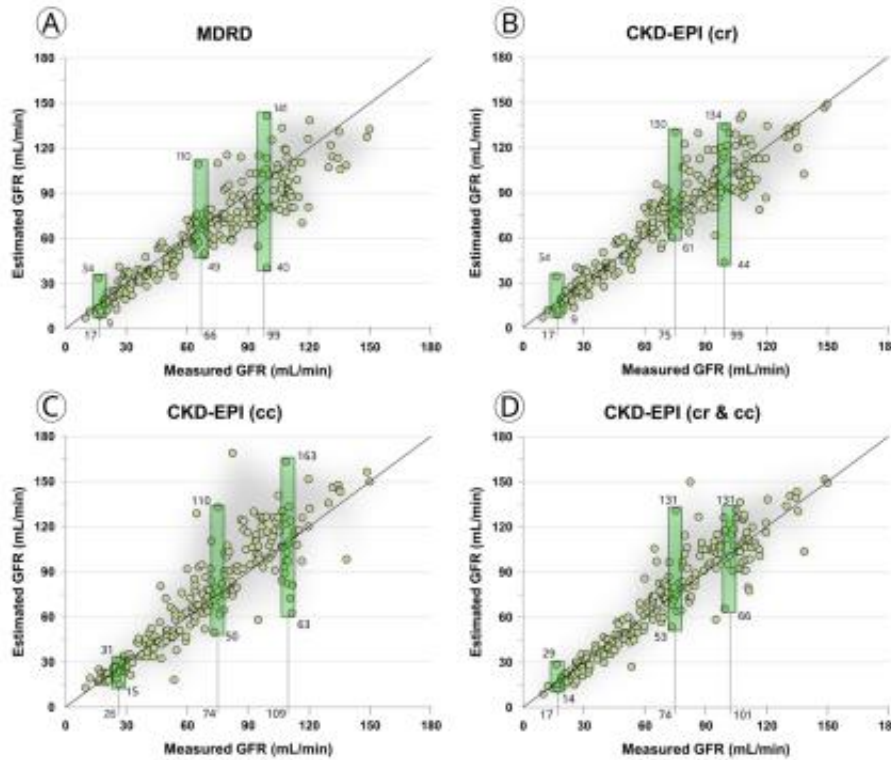


FIGURA 6: Relación entre la mGFR y la eGFR estimada mediante cuatro ecuaciones: (a) MDRD, (b) CKD-EPI basado en creatinina, (c) CKD-EPI basado en cistatina C, y (d) CKD-EPI basado en creatinina y cistatina C (*Estimated GFR in autosomal dominant polycystic kidney disease: errors of an unpredictable method* ^[15])

Así, se concluye que las fórmulas de eGFR muestran un error de manera frecuente de aproximadamente $\pm 50\%$ de la función renal real. Para MDRD, CKD-EPI-cr, CKD-EPI-cc o CKD-EPI-cr-cc, las TDI fueron del 42 %, 38 %, 43 % y 34 %, respectivamente. No se encontraron diferencias importantes entre fórmulas basadas en creatinina entre sí, pero tampoco se vio beneficio en aquellas que empleaban cistatina C, pues su error fue similar. Este error tan amplio aumenta la variabilidad entre la TFGe y la TFGm y reduce la confiabilidad de las estimaciones de la GFR, como hemos visto. ^[15]

La persistencia de estos errores puede radicar en que ambos marcadores no reflejan de manera adecuada la función renal, más que en la eficacia matemática de las fórmulas en sí. Las fórmulas se basan en los valores séricos de los marcadores creatina y cistatina C, pero se ha visto que éstos tienen una correlación débil con el mGFR por las limitaciones que vimos antes. Son los errores de estos marcadores lo que produce una discordancia entre las fórmulas y la FR real. ^[15, 16, 17]

No sabemos el impacto del error de las fórmulas en la predicción o estimación de la evolución de la función renal en el tiempo.

HIPÓTESIS

“La función renal estimada no tiene la precisión necesaria para valorar los cambios de la función renal en el tiempo”

OBJETIVOS

1. Analizar la evolución de la función renal mediante las medidas repetidas del aclaramiento plasmático de iohexol.
2. Capacidad de las fórmulas para estimar el cambio de la FR real en el tiempo
3. Capacidad de las fórmulas para detectar a los progresadores lentos y rápidos
4. La concordancia (o ausencia de ella) entre la estimación de la función renal basada en fórmulas con la medición de la misma empleando el aclaramiento plasmático de iohexol.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Pacientes: Se han estudiado 122 pacientes diagnosticados de PQRAD de la consulta de Nefrología Clínica del Hospital Universitario de Canarias. A todos los pacientes se les ha realizado mediciones semestrales del aclaramiento plasmático de iohexol para medir la función renal. Al mismo tiempo, se tomaban muestras de creatinina y Cistatina c para calcular fórmulas de estimación de la FR. Se incluyen pacientes con al menos 3 medidas de su FR.
2. Hemos recogido otras variables importantes de cada paciente como pueden ser antecedentes personales (hábitos tóxicos, tratamiento usual y otras patologías, en especial enfermedades cardiovasculares o renales importantes), año de diagnóstico, familiares afectos de PQRAD... Asimismo, a lo largo del estudio se ha plasmado cualquier evento renal (infección de quiste, dolor, hematuria, episodio hipotensivo o lesión renal aguda) o cardiovascular (infarto, accidente cerebrovascular) que haya acontecido. También se ha recogido si han iniciado tratamiento con Tolvaptán, si han tenido efectos secundarios y si han discontinuado el tratamiento.
3. Hemos definido para la PQRAD como progresión rápida la pérdida -5ml/min/año , progresión lenta entre -5 y -2 ml/min/año y como FR estable entre $\pm 2\text{ ml/min/año}$.

La duración ha sido de 5 años, si bien hay un período en el que no fue posible realizar las mediciones debido al COVID-19.

PACIENTES Y DISEÑO

- Criterios de inclusión: (a) pacientes con diagnóstico de PQRAD según criterios estándar* (b) edad > 18 años (c) estabilidad clínica (ausencia de IRA, infección activa o enfermedad cardiovascular en los 3 meses previos a la inclusión).
- Criterios de exclusión: (a) incapacidad para entender el protocolo, (b) alergia al yodo o reacción adversa a algún medio de contraste, (c) cáncer activo, (d) otra causa de ERC, nefropatía diabética, malformaciones, etc. (e) uremia o diálisis inminente, (f) antecedentes de trasplante renal

VARIABLES PRINCIPALES

- Función renal medida con el aclaramiento plasmático del iohexol: Es un agente de contraste no iónico y de baja osmolaridad que se excreta en orina sin ser metabolizado, por lo que tiene una recuperación del 100% a las 24h tras su inyección.^[17] Se inyectan 5 ml en 2 minutos i.v. y se realizan mediciones sucesivas en sangre capilar tomada por punción del pulpejo del dedo de la mano con muestras de sangre mínimas a lo largo de 4-8h. El tiempo entre punciones se determinó según su eGFR estimado por CKD-EPI: (a) pacientes con eGFR <40ml/min/1,73 m²: a los 120, 180, 240, 300, 360, 420 y 480 min; (b) pacientes con eGFR >40 ml/min/ 1.73m²: a los 120,150, 180, 210 y 240 min.
- Función renal estimada por fórmulas: Se emplean diversas fórmulas basadas en creatinina sérica, cistatina C o que emplean ambas. En el mismo momento que se toma la muestra de iohexol, se toman muestras de creatinina y cistatina C para estimar el FR mediante las siguientes fórmulas: aMDRD, Cockcroft Gault, CKD-EPIcr, CKD-EPIcc, CKD-EPIcrcc, FASTcc y FASTcrcc.
- Cálculo de la pendiente de la función renal: Se calculará la pendiente de la función renal mediante regresión lineal entre las medidas de la FR y el tiempo.
- Acuerdo entre la medición y la estimación de la FR

VARIABLES SECUNDARIAS

- Variables antropométricas: Edad, sexo, talla, peso e IMC.

- Antecedentes personales: (a) HTA, (b) Dislipemia (c) DM2, (d) hiperuricemia, (e) proteinuria y microalbuminuria, (f) hábitos tóxicos (especialmente tabaco), (g) ingresos hospitalarios.
- Antecedentes familiares: AF de diálisis o trasplante renal y edad del familiar en el momento.
- Variables de la poliquistosis: Edad al diagnóstico, complicaciones quísticas (dolor, hematuria, infección, rotura).
- Otras determinaciones: hemograma, glucosa, hemoglobina glicosilada, ácido úrico, lípidos (colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL colesterol), creatinina sérica, cistatina C, urea. Orina de 24 horas: aclaramiento de creatinina, creatininuria, sodio, potasio y osmolaridad urinaria. Peso, talla y medición de la tensión arterial.

PROCEDIMIENTOS

- Aclaramiento plasmático de iohexol: Los pacientes con diagnóstico de PQRAD acudieron a primera hora de la mañana en ayunas a la Unidad Central de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos (Servicio de Nefrología del HUC, Tenerife) cada 6 meses. Se les inyectó una dosis única de 5 ml de iohexol (Omnipaque 300, GE Healthcare) durante 2 minutos. Posteriormente se extrajo como muestra una gota de sangre por punción del pulpejo digital empleando sangre capilar, la cual se recogió en papel de filtro según la técnica del DBS (Dried Blood Spots, manchas de sangre seca). Dicho método ha demostrado gran concordancia con el análisis de plasma, por lo que pueden considerarse intercambiables. Los niveles plasmáticos de iohexol, por su parte, se midieron por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) en el laboratorio de Función Renal de la Facultad de Medicina de la Laguna.
- Estimación del filtrado glomerular según fórmulas: Se emplearon fórmulas basadas en el aclaramiento de creatinina, cistatina C o ambas.
- Medición de creatinina y cistatina-c: el mismo día del aclaramiento plasmático de iohexol se obtenían muestras para medir los niveles de creatinina sérica y cistatina-c. La creatinina (mg / dL) se midió mediante creatinina rastreada por IDMS (ensayo enzimático). Los niveles de cistatina-c (mg / L) se midieron mediante inmunonefelometría usando el Sistema BN II (Siemens Healthcare Diagnostics) en el Laboratorio Central del HUC.

- Se realizó una prueba de imagen (ecografía o en su defecto, RM) a los pacientes en las fechas cercanas al aclaramiento de iohexol (± 1 mes de diferencia) en el servicio de Radiología del HUC de forma anual. El informe ecográfico incluyó tamaño renal medido en cm, descripción de los riñones (normales o grandes) y presencia de quistes hepáticos.
- Análisis estadístico: Se va a realizar con un tamaño de muestra de 105 pacientes, analizando la pendiente de su función renal medida en el tiempo y comparándola con la estimada. Así, se les ha llevado un seguimiento cada 6 meses para tener como mínimo 3 medidas de cada paciente tomadas a lo largo de este período. Ello es porque el cálculo del decline (slope o pendiente) del GFR es más estable cuantas más medidas se tengan. De este modo, se evaluarán los casos con pérdida rápida de la función renal, los casos con pérdida más lenta y aquellos con función renal estable. Se debe destacar que este estudio es una cohorte exploratoria, y que no existe un consenso en las definiciones para evaluar la pérdida de la función renal en estos pacientes en base a la función renal medida.

RESULTADOS

➤ Características de los pacientes

En la siguiente tabla podemos ver las características de los pacientes. Estudiamos 105 pacientes, de los cuales el 41% eran hombres, con una media de edad de 43 ± 15 . Dentro de los antecedentes personales, los más relevantes fueron la hipertensión arterial (con un 69%) y la dislipemia (con un 21%). Muy pocos pacientes tenían eventos renales, siendo el más frecuente el dolor con un 10%. En lo que respecta a la función renal, su media fue de 78 ± 30 . Tanto la proteinuria como el índice albúmina/creatinina fueron de leves a moderadas. Por último, la media del volumen renal por ecografía fue de 692 [404 – 1287].

CARACTERÍSTICAS	
N	105
Edad (años)	43 ± 15
Sexo (% hombres)	43 (41%)
Peso (kg)	76.5 (8.5)
Talla (m)	1.69 (15.2)
ANTECEDENTES PERSONALES	
HTA (N-%)	72 (69%)
Dislipemia (N-%)	21 (20%)
Diabetes (N-%)	8(8%)
Tabaquismo (N-%)	Nunca: 66 (63%) Ex fumador: 20 (19%) Fumador actual: 18 (17%)
Eventos cardiovasculares (N-%)	0 (0%)
EVENTOS RENALES	
infección de quiste	5 (5%)
hematuria macroscópica	2 (2%)
Dolor	11 (10%)
IRA	3 (3%)
FUNCION RENAL	
Creatinina sérica (mg/dl)	1.20 ± 0.5
Cistatina C sérica (mg/L)	1.22 ± 0.6
mGFR (aclaramiento de iohexol) (ml/min)	78 ± 30
eGFR (ml/min)	MDRD: 71.5 ± 33 CKD-EPIcr: 80 ± 34
Proteinuria (mg/24h)	213 [123 -183]
Albúmina/Creatinina (mg/g)	22 [10 -75]
PQRAD	
Volumen renal por ecografía	692 [404 – 1287]

TABLA 7: Resultados de las vaciables de los pacientes

➤ **Grado de acuerdo entre la pendiente de la función renal estimada y la medida**

	CKD-EPI _{crcc}	CKD-EPI _{cr}	CKD-EPI _{cc}	aMDRD
CCC	0,45 (0,29 to 0,64)	0,77 (0,60 to 0,79)	0,22 (0,016 to 0,40)	0,67 (0,54 to 0,76)

TABLA 8: Grado de acuerdo entre la pendiente de la eGFR y la mGFR calculada por CCC (coeficiente de correlación de concordancia)

Como se puede ver, el grado de acuerdo entre las formulas y el mGFR es pobre, ya que ninguna tiene un CCC (coeficiente de correlación de concordancia) superior a 0,9. El CCC es una estadística que mide la concordancia entre dos variables y cuyo valor varía de 0 a 1 (un valor superior a 0,9 reflejaría una concordancia óptima).

➤ **acuerdo entre la pendiente de gfr medida y estimada en progresadores rápidos, lentos y pacientes estables:**

Hemos realizado un seguimiento de 105 pacientes, calculando la pendiente de su función renal a partir del mGFR y eGFR y viendo su evolución cada 6 meses. Así, los hemos dividido en 3 grupos principales:

❖ **Pacientes progresadores rápidos:**

El total de pacientes con progresión rápida son 23 (el 22% del total de 105 pacientes). De todos ellos, en 9 (el 39%) las fórmulas identifican correctamente a los pacientes como progresadores rápidos. En los 14 restantes (el 61%), se sobreestimó la pendiente de su GFR, clasificando así a los pacientes como progresadores lentos, estables o ambos según qué fórmula miremos.

Id paciente	mGFR	aMDRD	CockcroftGault	CKDEPIcr	CKDEPIcc	CKDEPIcicc	FAScc	FAScicc
P001	-35,18	-32,45	-34,45	-39,18	-16,52	-25,05	-17,12	-23,25
P002	-30,69	-33,46	-46,19	-37,60				
P003	-23,41	-9,80	-18,12	-11,73				
P004	-15,25	-5,01	-6,71	-5,60				
P005	-12,07	-14,38	-25,31	-16,72				
P006	-10,90	-7,55	-9,53	-8,68	-0,26	-3,65	-0,13	-3,79
P007	-8,60	-2,83	-5,03	-3,15				
P008	-8,03	-2,68	-2,60	-1,82	2,22	2,25	4,36	3,66
P009	-7,41	1,10	1,11	-0,06	-15,86	-10,76	-18,42	-10,12
P010	-7,20	-5,82	-7,75	-7,09	-4,24	-5,85	-3,57	-4,92
P011	-7,18	-7,34	-11,58	-8,10	-7,04	-5,50	-7,54	-6,74
P012	-6,99	-5,35	-7,11	-6,12	-7,81	-6,09	-8,85	-6,64
P013	-6,73	-2,89	-3,64	-3,36	-9,73	-7,36	-10,10	-7,26
P014	-6,48	-2,27	-2,15	-2,63	-7,47	-6,14	-7,68	-7,28
P015	-6,48	-4,60	-5,99	-5,18	-5,87	-3,88	-5,29	-3,98
P016	-6,41	-2,65	-3,20	-2,72	-3,06	-2,50	-3,90	-3,62
P017	-5,99	-0,95	-2,51	-0,65				
P018	-5,72	-5,21	-9,75	-6,38				
P019	-5,47	-1,53	-0,99	-1,87	-5,69	-5,98	-3,75	-3,89
P020	-5,42	-3,35	-4,36	-3,85	-15,57		-13,28	
P021	-5,30	-17,93	-19,00	-19,48				
P022	-5,16	-5,79	-12,24	-6,76	2,23	3,57	2,47	4,62
P023	-5,04	-4,23	-2,73	-4,71	3,16	-1,65	2,43	-0,40

TABLA 9: Pacientes con pérdida de función renal rápidamente progresiva medida por aclaramiento de iohexol (rojo oscuro). Los colores representan: rojo, pérdida de función renal estimada rápida (-5 ml/min/año o más); naranja, pérdida de función renal estimada moderada o lenta (-3 a -2 ml/min/año); y amarillo, función renal estable (± 2 ml/min/año o más).

❖ Pacientes progresadores lentos:

Los pacientes con progresión lenta son en total 34 (32% del total), de los cuales 2 (el 6%) han sido clasificados correctamente como progresadores lentos por todas las fórmulas empleadas. De los 32 pacientes restantes (el 94%) algunas de las fórmulas o sobreestiman la pendiente (falsos pacientes estables) o la subestiman (falsos progresadores rápidos) o ambas.

Id paciente	mGFR	aMDRD	CockcroftGault	CKDEPIcr	CKDEPIcc	CKDEPIccc	FAScc	FASccc
P024	-4,92	-3,20	-2,76	-3,80				
P025	-4,84	-1,84	-2,68	-2,26	-2,60	-2,26	-2,11	-2,12
P026	-4,75	-1,95	-5,21	-2,40	2,12	-0,44	2,23	-0,13
P027	-4,49	-5,26	-9,83	-5,82				
P028	-4,48	-7,55	-7,42	-7,98	-4,56	-5,60	-5,60	-7,46
P029	-4,46	-1,71	0,07	-2,33	-16,33	-8,64	-13,79	-6,66
P030	-4,44	-2,14	-4,26	-2,66	1,18	-0,51	1,18	-0,12
P031	-4,41	-4,06	-3,84	-4,68	-5,18	-4,48	-4,50	-4,69
P032	-4,39	-4,61	-5,53	-5,46	-16,56	-13,22	-17,00	-13,02
P033	-4,32	-2,79	-3,40	-1,75	-39,51	-24,33	-28,93	-18,23
P034	-4,17	-4,30	-5,09	-4,75	-0,93	-1,91	-0,92	-2,18
P035	-4,12	-7,51	-13,87	-8,94				
P036	-4,01	-6,68	-8,09	-8,09	-1,37	-7,56	-0,79	-4,10
P037	-3,94	3,21	4,35	1,35	-0,69	0,30	-2,30	1,28
P038	-3,92	-1,23	-2,13	-1,72	-7,35	-3,33	-5,54	-1,66
P039	-3,91	-8,80	-9,50	-9,28	-2,23	-4,84	-2,37	-6,81
P040	-3,67	1,28	1,31	1,25				
P041	-3,66	-2,88	-3,37	-3,51	-16,55	-11,61	-11,92	-9,67
P042	-3,49	-7,73	-13,48	-4,47				
P043	-3,46	-3,46	-4,41	-4,06	-7,03	-5,28	-5,88	-5,11
P044	-3,35	-4,34	-4,79	-4,89	-12,13	-3,75	-24,07	-1,72
P045	-3,05	-4,18	-4,61	-4,74	-6,41	-6,21	-6,67	-6,39
P046	-2,94	-3,02	-3,97	-3,41	-1,22	-2,22	-1,37	-2,67
P047	-2,90	-2,06	-2,00	-2,52	4,80	7,77	4,98	7,22
P048	-2,83	-1,95	-2,34	-2,29	-10,73	-7,08	-11,28	-7,25
P049	-2,63	-2,85	-3,32	-3,18	-4,21	-3,02	-5,04	-3,44
P050	-2,54	-4,71	-5,70	-5,01				
P051	-2,54	0,26	-0,27	0,11	-4,40	-1,80	-3,63	-1,29
P052	-2,49	18,43	23,02	22,20				
P053	-2,47	-7,22	-10,42	-7,98	-6,38	-5,96	-6,47	-6,99
P054	-2,34	-2,84	-1,81	-3,55	-0,45	-2,80	-0,19	-2,30
P055	-2,20	-0,83	-0,70	-1,26				
P056	-2,02	-3,08	-3,81	-3,75	-4,34	-3,38	-3,64	-2,71
P057	-2,00	-2,95	-3,10	-3,08	-14,83	-6,09	-30,50	-5,32

TABLA 10: Pacientes con pérdida de función renal moderada o lenta medida por aclaramiento de iohexol (rojo oscuro). Los colores representan: rojo, pérdida de función renal estimada rápida (-5 ml/min/año o más); naranja, pérdida de función renal estimada moderada o lenta (-3 a -2 ml/min/año); y amarillo, función renal estable (± 2 ml/min/año o más).

❖ Pacientes estables:

En cuanto a la pendiente de la GFR con progresión estable, tenemos en total 48 pacientes (46% de los 105 totales). De ellos, 9 (el 19%) son correctamente identificados como pacientes estables. En los 39 restantes (el 81%) se ha estimado incorrectamente su GFR

con alguna de las fórmulas, de manera que subestiman su pendiente mucho (falsos progresadores rápidos) o algo menos (falsos progresadores lentos).

Id paciente	mGFR	aMDRD	CockcroftGault	CKDEPIcr	CKDEPIcc	CKDEPIcrcc	FAScc	FAScrcc
P058	-1,98	-3,33	-3,18	-4,24	-7,57	-6,18	-6,03	-4,67
P059	-1,93	-0,12	-1,60	-0,32	-6,74	-4,02	-5,87	-3,13
P060	-1,86	-1,60	-2,87	-1,85				
P061	-1,71	-0,07	0,71	-0,38	3,86	1,88	3,48	1,75
P062	-1,62	-3,33	-2,05	-1,29	-7,86	-6,16	-6,74	-5,95
P063	-1,60	-2,43	-2,94	-2,97	2,29	-0,40	1,92	-0,80
P064	-1,48	-0,18	-0,51	-0,29	-4,59	-3,05	-4,42	-3,31
P065	-1,44	-5,86	-3,92	-7,27	4,78	-4,50	5,05	-2,49
P066	-1,36	-4,84	-3,77	-6,09	-10,25	-11,32	-10,54	-9,14
P067	-1,26	-11,79	-11,56	-4,84				
P068	-1,25	-1,58	-1,58	-1,80	-11,95	-3,47	-10,36	-2,21
P069	-1,19	-3,11	-4,54	-3,97	-46,06	-32,92	-129,11	-31,62
P070	-1,17	-1,82	-2,41	-2,30	-2,47	-3,18	-2,13	-2,77
P071	-1,13	-1,55	-0,68	-2,07	-8,23	-5,44	-9,77	-4,79
P072	-0,92	-2,49	-3,21	-3,12	-4,91	-3,65	-3,72	-3,19
P073	-0,79	1,19	1,51	1,13	-27,88	-16,04	-37,71	-13,87
P074	-0,77	1,93	1,31	2,00	-2,06	-0,07	-2,18	0,04
P075	-0,50	-10,87	-10,81	-12,72				
P076	-0,44	-1,65	-2,01	-2,02	-21,06	-10,27	-15,67	-7,91
P077	-0,28	-2,71	-2,69	-2,89				
P078	-0,22	-1,97	-2,63	-2,29	-10,52	-5,60	-10,66	-4,78
P079	-0,16	-5,14	-5,02	-6,20				
P080	0,18	-1,14	-0,08	-1,23	-7,54	-5,97	-9,83	-4,83
P081	0,23	-5,47	-6,49	-6,00				
P082	0,23	3,76	2,05	0,03	-8,81	-7,43	-18,38	-8,71
P083	0,26	-3,81	-4,27	-4,66	-39,45	-23,21	-96,90	-18,59
P084	0,37	-2,38	-2,64	-2,64	-10,80	-5,62	-11,38	-6,53
P085	0,83	-1,39	-1,95	-1,63	-0,34	-0,39	-0,09	-0,24
P086	0,91	-3,86	-3,66	-4,81	-10,16	-8,17	-8,35	-6,44
P087	1,08	0,07	-0,65	-0,11				
P088	1,18	-9,23	-10,24	-5,40	-7,42	-13,36	-10,09	-16,21
P089	1,33	-2,63	-4,66	-3,23	-16,40	-0,90	-13,68	-0,77
P090	1,39	2,97	6,97	1,22	-4,42	-3,61	-4,32	-3,41
P091	1,52	-3,91	-3,61	-3,30	4,34	-0,15	5,96	2,05
P092	1,62	-3,77	-2,47	-0,36				
P093	2,28	-0,22	3,40	-0,51	-6,51	-5,30	-4,28	-3,06
P094	2,32	-0,27	-4,02	-2,47				
P095	2,47	-5,23	-5,77	-6,45	-5,18	-7,65	-8,46	-7,13
P096	2,48	0,20	0,76	-0,03	1,73	1,51	3,07	2,24
P097	2,51	-2,17	-1,76	-2,69	7,19	6,83	14,36	8,08
P098	2,93	2,89	4,09	3,71	-11,51	-3,43	-6,98	-1,09

TABLA 11: Pacientes con pérdida de función renal moderada o lenta medida por aclaramiento de iohexol (rojo oscuro). Los colores representan: rojo, pérdida de función renal estimada rápida (-5 ml/min/año o más); naranja, pérdida de función renal estimada moderada o lenta (-3 a -2 ml/min/año); y amarillo, función renal estable (± 2 ml/min/año o más).

DISCUSIÓN

En este estudio hemos observado un deficiente grado de acuerdo entre GFR medido y el estimado en pacientes con PQRAD. Esto ha llevado a que las fórmulas no tengan capacidad de identificar a los pacientes con una pérdida de función acelerada, moderada, lenta o a pacientes con función renal estable.

Se ha realizado con una cohorte prospectiva de 105 pacientes con ADPKD, a los que se les ha evaluado la función renal (medida y estimada) cada 6 meses durante 3-5 años. Así, abarcamos pacientes en distintas etapas de la enfermedad: pacientes en pre-diálisis, con enfermedad renal crónica, pacientes con función renal normal y con hiperfiltración glomerular. Hemos recopilado otros datos relevantes para cada paciente, así como su estado clínico en cada cita. Se han realizado las mediciones siguiendo el patrón de referencia con aclaramiento plasmático de iohexol y las estimaciones de cistatina C y creatinina en base a los métodos de referencia actuales, y se han comparado el grado de acuerdo entre la FR estimada y la medida mediante procesos estadísticos apropiados (TDI, CCC y cp).

Esta falta de acuerdo entre mGFR y eGFR se debe a la poca precisión de las fórmulas de estimación. Cualquiera de ellas tiene un error promedio de en torno a $\pm 30\%$ de la mGFR, variabilidad que no se corrige por los algoritmos matemáticos de las ecuaciones. Ello se debe a que las mismas se basan en marcadores poco precisos de la función renal, la creatinina y la cistatina C. Como ya hemos visto anteriormente, ambas sustancias presentan numerosas limitaciones:

- Creatinina: sus valores dependen de la edad, raza y género del paciente. Asimismo, se ve influida por la cantidad de proteínas consumidas o el nivel de ejercicio físico que realice el paciente (ambos factores causan un aumento de su síntesis); asimismo, el tratamiento crónico con corticoides o un hipertiroidismo también provocan su aumento. Ello conlleva a que se sintetice más creatinina, y con ello que se sobreestime el GFR. Además, este marcador es secretado en un 10% en las células del túbulo renal, porcentaje que va en aumento en pacientes con un declive del GFR. En estos pacientes también veremos que existe un aclaramiento extrarrenal aumentado para ambas sustancias en el colon. Por último, destacamos que su relación con la GFR no es lineal, sino que es

exponencial. Por ello, cuando hay valores bajos de creatinina subestimaremos la importancia de su variación, y cuando haya mucha cantidad la sobreestimaremos.

- Cistatina C: Actúa participando en la adipogénesis, por lo que su rendimiento está limitado en pacientes con trastornos tiroideos, así como aquellos que emplean corticoides crónicos. También se ve alterada en situaciones de inflamación o en pacientes diabéticos. Así, los pacientes con síndrome metabólico tendrán valores de creatinina mayores, infraestimando su función renal.

El error de las fórmulas, en particular el aleatorio, tiene sus consecuencias sobre el cálculo del decline. La medida de este se hace basado en un mínimo de 3 mediciones. En cada una de estas mediciones existe un error aleatorio de las fórmulas, que puede subestimar o sobreestimar la función renal real. De esta forma, al calcular la pendiente de la GFR de un paciente, esta se ve alterada por esa variabilidad y da resultados muy dispares.

La importancia de estos hallazgos radica en un buen seguimiento del paciente y de su función renal. Dado el error de las fórmulas, se pueden dar dos casos al estimar el GFR de los pacientes:

- Pacientes estables o con pérdida lenta de función renal pueden ser clasificados erróneamente como rápidos progresadores (infraestimando su función renal) y recibir un tratamiento que no les corresponde.
- Pacientes con progresión rápida o con peor función renal pueden ser mal clasificados y sobreestimar su valor real de GFR, recibiendo así un seguimiento menor al que necesitan y pudiendo no ser candidatos al tratamiento necesario de manera errónea.

Asimismo, dado que existen variaciones en la estimación según se emplee una fórmula u otra, a la hora de comparar la evolución de un paciente en el tiempo es difícil determinar si el cambio de su GFR es debido a que su función renal se ha deteriorado, o al propio error de las ecuaciones.

Es por todo ello que se pueden tomar medidas para solventar este problema, como puede ser el uso de la medida del aclaramiento plasmático de iohexol de manera sistemática en clínica, ya que es un método mucho más preciso y no resulta tan caro. Asimismo, sería conveniente seguir investigando las fórmulas para poder estimar de manera más concisa el GFR, ya que las actuales presentan un margen de error muy elevado.

Sin embargo, este estudio no carece de limitaciones. En este caso, la muestra sólo incluye población caucásica, por lo que no podemos extrapolar los resultados a la evaluación del GFR en otras razas. Por otra parte, el tamaño de muestra se limitó a 105 pacientes, pues aunque el estudio empezó con 220, no todos ellos llevaron un seguimiento que abarcara 3 o más medidas de iohexol en el tiempo. Asimismo, el estudio se realizó abarcando el período de pandemia y cuarentena del COVID-19, por lo que muchos pacientes tuvieron que dejar el seguimiento durante un periodo de alrededor de 1-2 años.

CONCLUSIÓN

Efectivamente, existe un gran grado de desacuerdo entre la GFR medida y la estimada, debido al gran error aleatorio de las ecuaciones. Por lo tanto, en estos pacientes se debería mantener un seguimiento con el aclaramiento plasmático de iohexol.

¿QUÉ HE APRENDIDO?

Durante este TFG he aprendido a trabajar en equipo, y he tenido la oportunidad de ver las diferentes perspectivas de un equipo multidisciplinar de médicos, enfermeros, biólogos y estadísticos dedicado al estudio y seguimiento de pacientes con PQRAD. De esta forma, me he podido dar cuenta de la importancia de cada papel en una investigación, y cómo es imprescindible la colaboración y coordinación de todos los integrantes.

Durante estos dos años, además, he podido aprender sobre los entresijos del proceso investigativo, desde la documentación de la PQRAD buscando artículos en Pubmed hasta la recolección de datos de cada paciente (accediendo a sus historias clínicas empleando el SAP del HUC, así como a la base de datos del UICEC en la que se recoge la medición del aclaramiento de iohexol) y su organización en una base de datos, la REDCAP.

Por otra parte, he refrescado lo aprendido en la asignatura de estadística, y he podido aplicar mis conocimientos estadísticos para argumentar los hallazgos de este TFG. Además, he aprendido a emplear programas como el SSPS y a crear diversas gráficas y tablas a partir de los datos recogidos.

En conclusión, ha sido una vivencia muy enriquecedora. He disfrutado de todo el proceso de trabajar con el equipo del UICEC y he tenido la suerte de que todos ellos han sido muy agradables y me han hecho sentir incluida. Asimismo, he tenido la satisfacción de realizar una investigación y ver sus frutos confirmando los resultados. Me quedo con una muy

buena experiencia y una perspectiva más cercana y profunda sobre el proceso de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Igarashi P, Somlo S. (2007). Polycystic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18 (5), 1371–1373.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2007030299>
2. Ars, E., Bernis, C., Fraga, G., Furlano, M., Martínez, V., Martins, J., Ortiz, A., Pérez-Gómez, M. V., Rodríguez-Pérez, J. C., & Sans, L. A. 1. O. (2022). Documento de consenso de poliquistosis renal autosómica dominante del grupo de trabajo de enfermedades hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología. Revisión 2020. *Nefrología*, 42 (4), 367–389.
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.05.009>
3. Harris P.C, Torres V.E. Polycystic Kidney Disease. (2009). *Annual Review of Medicine*, 60 (1), 321–337.
<https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.101707.125712>
4. Bergmann C, Guay-Woodford L.M, Harris P.C, Horie S, Peters D.J.M, Torres V.E. (2018). Polycystic kidney disease. *Nature Reviews. Disease Primers*, 4 (1), 50. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0047-y>
5. Ortiz, A. (2022). RICORS2040: the need for collaborative research in chronic kidney disease. *Clinical Kidney Journal*, 15 (3), 372–387.
<https://doi.org/10.1093/ckj/sfab170>
6. De Boer I.H., Rossing P., Caramori M.L., Chan J.C.N, Heerspink H.J.L, Hurst C., Khunti K., Liew A., Michos E.D., Navaneethan S.D., Olowu W.A., Sadusky T., Tandon N., Tuttle K.R., Wanner C., Wilkens K.G., Zoungas S., Jadoul M., Winkelmayer W.C., Tonelli M.A., Craig J.C., Strippoli G.F.M, Tunnicliffe D.J., Higgins G.Y., Natale P., Cooper T.E., Willis N.S. (2022) KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney international*, 102 (5S).
7. Terryn S, Ho A, Olivier BRA (2011). Fluid transport and cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1812 (10):1314–21.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.01.011>

8. Schrier, R. W., Brosnahan, G., Cadnapaphornchai, M. A., Chonchol, M., Friend, K., & Sandro, G. B. A. (2014). Predictors of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Progression. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25 (11), 2399–2418. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013111184>
9. Benz, E. G., & Hartung, E. A. (2021). Predictors of progression in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 36 (9), 2639–2658. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04869-w>
10. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H, Capasso G, Covic A, et al. (2016). Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 31 (3):337.
11. Pérez JCR (2019). Recomendaciones de la Sociedad Canaria de Nefrología para el tratamiento de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD) en Canarias. *Sociedad Canaria de Nefrología*.
12. Huidobro E.J.P, Tagle R, Guzmán A.M. (2018). Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. *Revista médica de Chile*, 146 (3), 344–350. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000300344>
13. Delanaye P, Hans CEA (Enero 2017). Serum Creatinine: Not So Simple. *Nephron*, 136 (4):302–8. <http://dx.doi.org/10.1159/000469669>
14. Huidobro E.J.P, Guzmán A.M, Tagle R. (Enero 2021). Uso de la cistatina C como biomarcador para estimar la tasa de filtración glomerular. *Revista médica de Chile*, 149 (1), 98–102. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872021000100098>
15. Rodríguez, R. M., Luis-Lima, S., Fernandez, J. M., Gómez, M. V. P., Toledo, B. G., Cobo, M., Delgado-Mallén, P., Escamilla, B., Marco, C. O., & Estupiñán, S. A. 14 O. (2022). Estimated GFR in autosomal dominant polycystic kidney disease: errors of an unpredictable method. *Journal of Nephrology*, 35 (8), 2109–2118. <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01286-0>
16. Porrini E, Ruggenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jiménez A, de Vries A, Torres A, Gaspari F, Remuzzi G. (2018). Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nature Reviews. Nep*. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0080-9>
17. Luis-Lima S, Gaspari F, Negrín-Mena N, Carrara F, Díaz-Martín L, Jiménez-Sosa A, Porrini E., et al. (Diciembre 2017) Iohexol plasma clearance simplified by dried blood spot testing. *Nephrology Dialysis Transplantation*.

