
ARTÍCULO ORIGINAL

Factores clínicos y de laboratorio relacionados con progresión a enfermedad renal crónica en pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante

Edgar Dehesa-López,* Rosario Angélica Pérez-Gutiérrez,*
Rafael Valdez-Ortiz,* Luis Eduardo Morales-Buenrostro,* Ricardo Correa-Rotter*

* Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Clinical and laboratorial predictors related to progression to chronic kidney disease in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease

ABSTRACT

Objective. To determine clinical and laboratorial factors related to progression to chronic kidney disease in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). **Material and methods.** Retrospective cohort. We reviewed the files of patients with diagnosis of ADPKD between 1980 and 2008. We collected demographic, clinical and laboratory data. The primary endpoint was the development of advanced kidney disease (GFR estimated < 15 mL/min with MDRD, renal replacement therapy or kidney transplantation). The Cox proportional hazards model was used to investigate the effect of clinical and laboratorial covariates on the progression to advanced kidney disease. **Results.** Advanced chronic kidney disease developed in 37.4% (n = 34) of the patients with median survival renal of 57 years (IC95% 50.3-63.8). Variables associated with progression to advanced chronic kidney disease in the multivariate analysis were the levels of serum creatinine (HR = 1.59 IC95% 0.99-2.55 p = 0.05) and dyslipidemia (HR = 3.40; IC95% 1.23-9.39; p = 0.01). **Conclusions.** Progression to advanced chronic renal failure was common in our population and the predicting factors for progression were the levels of serum creatinine and dyslipidemia.

Key words. Advanced chronic kidney disease. Autosomic dominant polycystic kidney disease. Serum creatinine. Dyslipidemia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPA) es un desorden sistémico caracteri-

RESUMEN

Objetivo. Determinar los factores clínicos y de laboratorio relacionados con progresión a enfermedad renal crónica en pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante. **Material y métodos.** Cohorte retrospectiva. Se revisaron los expedientes de pacientes con el diagnóstico clínico y ultrasonográfico de ERPA en el periodo comprendido entre 1980-2008. Se recabaron los datos demográficos, clínicos y de laboratorio. El desenlace primario estudiado fue la progresión a ERC (tasa de filtración glomerular estimada < 15 mL/min calculada mediante la fórmula MDRD, inicio de terapia sustitutiva o la realización de trasplante renal). Mediante regresión de Cox se estudió el efecto de covariables clínicas y de laboratorio en la progresión a ERC. **Resultados.** Se incluyó un total de 91 pacientes. La mediana de edad al diagnóstico de la ERPA fue de 40 ± 12 años; el sexo más afectado fue el femenino en 54.9% (n = 50) de los casos. La ERC se presentó en 37.4% (n = 34) de los pacientes, con una mediana de sobrevida renal de 57 años (IC95% 50.3-63.8). En el análisis multivariado la cifra de creatinina sérica (HR = 1.59 IC95% 0.99-2.55 p = 0.05; tendencia estadística) y la dislipidemia (HR = 3.40; IC95% 1.23-9.39 p = 0.01) se relacionaron con progresión a ERC. **Conclusiones.** La ERC fue un desenlace frecuente en nuestra población y los factores predictores para ésta fueron la cifra de creatinina sérica y la dislipidemia.

Palabras clave. Enfermedad renal crónica. Enfermedad renal poliquística autosómica dominante. Dislipidemia. Creatinina sérica.

zado por la presencia de múltiples quistes renales en forma bilateral, en algunos casos coexistiendo con quistes en hígado, páncreas y membranas aracnoides. La identificación de los genes implicados ha re-

volucionado el estudio de esta enfermedad. Se trata de una enfermedad genéticamente heterogénea, identificándose hasta la fecha dos genes mutados en la fisiopatología de la misma. El gen PKD1 (cromosoma 16p13.3) es el afectado en 85-90% de los casos con más de 100 mutaciones documentadas. Es un gen con 46 exones, que codifica para la proteína policistina 1 (PC1). El gen PKD2 (cromosoma 4q21) se encuentra afectado en 15% de los pacientes con más de 75 mutaciones reportadas. Se trata de un gen pequeño con 15 exones, que codifica para la proteína policistina 2 (PC2). El papel de un posible tercer gen mutado que afecta a un porcentaje muy bajo de pacientes es discutido actualmente.^{1,2}

La ERPA afecta aproximadamente a 500,000 personas en Estados Unidos de Norteamérica y de 4 a 6 millones en el mundo.¹ La incidencia reportada en diferentes países es variable y va desde 1:1000 en Estados Unidos de Norteamérica hasta 1:4033 en Japón.³⁻⁵ Constituye 5-8% de las causas de enfermedad renal crónica (ERC) a nivel mundial y es la razón de tratamiento hemodialítico en 5-7% de los pacientes con la enfermedad.¹

La progresión a ERC constituye la complicación más importante en los pacientes con ERPA y se presenta en 50% de los casos a la edad de 50 años.⁶ Sin embargo, la edad al diagnóstico y su velocidad de progresión es heterogénea aun dentro de una misma familia afectada. Algunos pacientes cuentan con función renal normal a los 65 años y otros desarrollan ERC antes de los 40 años. Esta heterogeneidad nos sugiere que la progresión de la enfermedad renal no depende únicamente de los defectos genéticos, por el contrario, depende de una asociación fisiopatológica entre estos y otros factores no genéticos coexistentes en los pacientes con esta enfermedad. La identificación de estos factores clínicos nos permitiría reconocer en forma temprana aquellos pacientes con alto riesgo de progresión a ERC y, por otro lado, el identificar cuál o cuáles de estos factores son modificables nos permitiría implementar acciones terapéuticas que se traduzcan en un mejor pronóstico para estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrolectiva. Se realizó una búsqueda en el archivo clínico de nuestro instituto de pacientes con el diagnóstico de enfermedad poliquística renal en el periodo comprendido entre 1980-2008. Se revisaron los expedientes clínicos y únicamente se incluyeron aquellos pacientes con el diagnóstico clínico y ultrasonográfico de ERPA (Cri-

terios de Ravine: edad menor a 30 años, la presencia de dos quistes renales uni o bilaterales; 30-59 años, dos quistes bilaterales y más de 60 años, la presencia de al menos cuatro quistes renales en forma bilateral). Se recabaron los datos demográficos, clínicos y de laboratorio a su ingreso y durante su seguimiento en la consulta externa. Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedades quísticas del riñón diferentes a ERPA y se eliminaron a los pacientes en los que no fue posible recabar todos los datos previamente comentados. El desenlace primario estudiado fue la progresión a ERC definido como una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 15 mL/min/1.73 m² calculada mediante la fórmula de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), el inicio de terapia sustitutiva o la realización de trasplante renal. Los factores relacionados con progresión a ERC recabados en forma basal fueron: demográficos (sexo, edad); comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia); clínicos (índice de masa corporal, cifra de presión arterial) y de laboratorio (creatinina sérica, colesterol sérico, proteinuria, hemoglobina).

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión según la distribución de las variables. Las comparaciones entre grupos se realizaron con prueba de χ^2 para proporciones y con t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas según la distribución de los datos. Mediante el método de Kaplan-Meier se estimó la sobrevida renal. Para estudiar el efecto de las covariables en la sobrevida renal, se utilizó el modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox. Aquellas variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado fueron incluidas en el análisis multivariado mediante el método *forward* y también se incluyeron aquellas variables clínicamente relevantes según la literatura actual. Se realizó además un análisis de colinearidad e interacción, el cual no reportó interacción y colinearidad entre las variables incluidas en el modelo multivariado. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Características generales

Se incluyó un total de 91 pacientes. El promedio de edad al diagnóstico de la ERPA fue de 40 ± 12 años; el sexo más afectado fue el femenino en 54.9% ($n = 50$) de los casos. La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial en 73.6% ($n = 67$) y la línea familiar afectada más frecuentemente fue la pa-

terna en 36.2% (n = 33) de los casos. Por otro lado, 60.4% (n = 55) presentó únicamente afección renal y la afección extra renal más frecuente fue la hepática en 37.4% (n = 34) de los casos. El resto de las características generales de los pacientes se muestran en el cuadro 1.

Características de laboratorio al ingreso

Las medianas de la creatinina sérica y de la TFGe al ingreso fueron de 1.2 mg/dL y 63 mL/min/1.73 m², respectivamente. La distribución de los pacientes en relación a los estadios de clasificación de la ERC según las guías K/DOQI al ingreso fue la siguiente: Estadio 1: 23.1% (n = 21); estadio 2: 31.9% (n = 29); estadio 3: 18.7% (n = 17); estadio 4: 13.2% (n = 12) y en estadio 5: 13.2% (n = 12) de los pacientes. El resto de las variables de laboratorio al ingreso se muestran en el cuadro 2.

Cuadro 1. Características generales de los pacientes a su ingreso.

Variables	Valores (n = 91)
Edad al diagnóstico (años)	40 ± 12
Sexo (M/F)	41 (45.1%)/50 (54.9%)
Diabetes mellitus	9 (9.9%)
Hipertensión arterial	67 (73.6%)
Dislipidemia	42 (46.2%)
Antecedentes familiares:	
Padre	33 (36.2%)
Madre	26 (28.6%)
Hermano	4 (4.4%)
Desconocido	28 (30.8%)
Enfermedad extra renal:	
Únicamente renal	55 (60.4%)
Riñón/Hígado	34 (37.4%)
Riñón/Hígado/Páncreas	6 (6.5%)
Riñón/Quiste aracnoideo	1 (1.09%)

Cuadro 2. Características de laboratorio de los pacientes a su ingreso.

Variables	n = 91	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Hemoglobina (g/dL)	84	14.05	11.75	15.30
Creatinina sérica (mg/dL)	91	1.20	0.86	2.26
TFGe (mL/min/1.73 m ²)	91	63	29	87
Proteinuria (mg/día)	57	0	0	134
PAM (mmHg)	91	97	88	107
IMC (kg/m ²)	90	25.00	21.80	27.39

TFGe: Tasa de filtración glomerular estimada mediante la fórmula MDRD. PAM: Presión arterial media. IMC: Índice de masa corporal.

Desenlaces

El desenlace primario estudiado se presentó en 37.4% (n = 34) de los pacientes. El 13.2% (n = 12) tuvo el diagnóstico de ERC a su ingreso y 24.1% (n = 22) progresó a ésta durante su seguimiento, de los cuales un total de 11 pacientes fueron trasplantados, cuatro de ellos en forma anticipada. La proporción de pacientes que desarrolló ERC fue de 11.8% (n = 4) para el grupo de edad entre 15-30 años, 52.9% (n = 18) para el grupo entre 30-45 años, 29.5% (n = 10) para el grupo entre 45-60 años y 2.9% (n = 1) para los grupos entre 60-75 y 75-90 años, respectivamente. Finalmente, la mediana de la sobrevida renal fue de 57 años (IC95% 50.3-63.8) (Figura 1).

Factores relacionados con progresión a ERC

Al comparar en forma global (n = 91) a los pacientes que progresaron (Grupo 1) y no progresaron a ERC (Grupo 2) se observó que la HAS (91.1% vs. 63.1%; p = 0.007) y dislipidemia (70.5% vs. 31.5%; p = 0.000) fueron más frecuentes en el grupo 1.

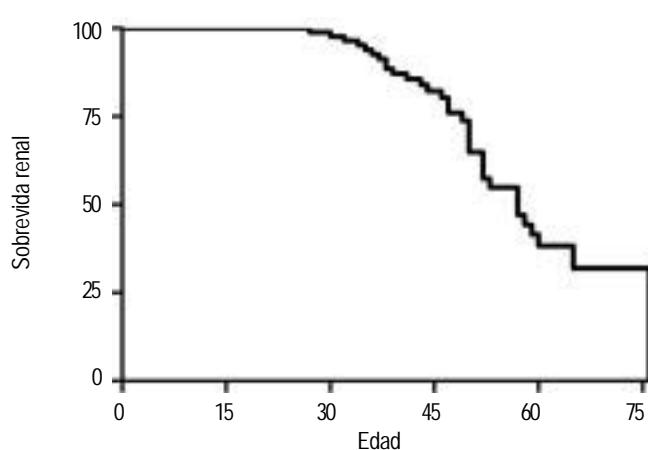


Figura 1. Sobrevida renal mediante el método de Kaplan-Meier.

Cuadro 3. Tabla comparativa global entre los pacientes que progresaron y no a ERC.

Variables	No progresó a ERC		Progresó a ERC		p
	n = 57	Mediana (P25-75%)	n = 34	Mediana (P25-75%)	
Edad (años)	57	39 (29-47)	34	40 (37-50)	0.16
Sexo (M)	57	34 (59.6%)	34	16 (47.1%)	0.34
HAS	57	36 (63.1%)	34	31 (91.1%)	0.00
DM2	57	5 (8.7%)	34	4 (11.7%)	0.92
Dislipidemia	57	18 (31.5%)	34	24 (70.5%)	0.00
Hemoglobina (g/dL)	54	14.45 (12.6-15.4)	30	13.4 (10.2-15.1)	0.04
Creatinina sérica (mg/dL)	57	1.0 (0.8-1.3)	34	2.3 (1.5-5.4)	0.00
TFGe (mL/min/1.73 m ²)	57	80 (62-95)	34	26 (12-48)	0.00
Proteinuria (mg/día)	42	0.0 (0.0-16.8)	15	140 (0.0-1100)	0.00
PAM (mmHg)	57	93.3 (83.3-106.7)	34	100 (90-110)	0.17
Colesterol sérico (mg/dL)	39	168 (140-192)	25	193 (163-219)	0.03
IMC (kg/m ²)	57	25 (21.2-27.4)	33	24.7 (22.3-27.3)	0.79

ERC: Enfermedad renal crónica. TFGe: Tasa de filtración glomerular estimada mediante la fórmula MDRD. PAM: Presión arterial media. IMC: Índice de masa corporal.

Cuadro 4. Tabla comparativa entre los pacientes con creatinina sérica < 1.5 mg/dL a su ingreso.

Variables	No progresó a ERC		Progresó a ERC		p
	n = 47	Mediana (P25-75%)	n = 9	Mediana (P25-75%)	
Edad(años)	47	36 (29-46)	9	36 (28-39)	0.31
Sexo(M)	47	17 (34.7%)	9	2 (28.6%)	0.70
HAS	47	28 (61.2%)	9	9 (100%)	0.02
DM2	47	3 (6.1%)	9	0 (0%)	1.00
Dislipidemia	47	15 (30.6%)	9	6 (85.7%)	0.06
Hemoglobina(g/dL)	44	14.3 (12.6-15.4)	5	15.1 (13.7-15.7)	0.46
Creatinina sérica (mg/dL)	47	0.9 (0.7-1.1)	9	1.2 (1.0-1.3)	0.03
TFGe (mL/min/1.73 m ²)	47	85 (68-98)	9	60 (48-78)	0.04
Proteinuria (mg/día)	35	0 (0-7)	2	100 (0-200)	0.37
Colesterol total (mg/dL)	32	170 (140-197)	5	205 (204-207)	0.06
PAM (mmHg)	47	93 (83-107)	9	107 (100-107)	0.11
IMC (kg/m ²)	47	25 (21.1-27.5)	9	24.3 (22.3-28.4)	0.88

ERC: Enfermedad renal crónica. TFGe: Tasa de filtración glomerular estimada mediante la fórmula MDRD. PAM: Presión arterial media. IMC: Índice de masa corporal.

En relación a los exámenes de laboratorio al ingreso, las cifras de creatinina sérica fueron mayores en el grupo 1 (2.3 vs. 1.0 mg/dL p = 0.000) mientras que la TFGe fue menor (26 vs. 80 mL/min/1.73 m²; p = 0.00). La hemoglobina sérica fue menor (13.3 vs. 14.4 g/dL; p = 0.043) y el colesterol sérico mayor para el grupo 1 (193 vs. 168 mg/dL; p = 0.03). En el resto de variables que se muestran en el cuadro 3, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

El 61.5% de los pacientes (n = 56) presentaban a su ingreso una cifra de creatinina sérica menor de 1.5 mg/dL, los cuales fueron analizados en forma separada. El 16.07% (n = 9) progresó a ERC durante el seguimiento, mientras que el resto (n = 47) no

progresó. Al comparar los grupos, se observó una mayor proporción de pacientes con HAS (100% vs. 61.2%; p = 0.02) y dislipidemia (85.7% vs. 30.6%; p = 0.06; tendencia estadística) en aquéllos que progresaron a ERC. Por otro lado, la cifra de creatinina sérica fue mayor (1.2 vs. 0.9 mg/dL; p = 0.031) y la TFGe menor (60 vs. 85 mL/min/1.73 m²; p = 0.04) en estos pacientes, además de una tendencia estadística a mayores niveles de colesterol sérico (205 vs. 170 mg/dL; p = 0.06) en los pacientes que progresaron a ERC. En el resto de variables que se muestran en el cuadro 4 no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Para el análisis de los factores relacionados con progresión a ERC, se incluyó un total de 79 pacien-

Cuadro 5. Análisis bivariado y multivariado de los factores predictores de progresión a ERC.

Variables	HR	IC 95%	p
		Inferior	Superior
Bivariado			
Sexo (femenino)	0.78	0.33	1.85
HAS (Sí/No)	3.13	0.41	23.84
Diabetes mellitus (Sí/No)	0.76	0.22	2.64
Dislipidemia (Sí/No)	3.33	1.21	9.15
IMC (por cada Kg/m ²)	1.01	0.91	1.12
Hemoglobina (por cada g/dL)	1.15	0.90	1.47
Creatinina sérica (por cada mg/dL)	1.54	0.98	2.41
Proteinuria (por cada mg/día)	1.00	0.99	1.00
Multivariado			
Dislipidemia	3.40	1.23	9.39
Creatinina sérica	1.59	0.99	2.55

HR: Hazard ratio. HAS: Hipertensión arterial sistémica. IMC: Índice de masa corporal.

tes, excluyendo a aquellos pacientes ($n = 12$) que a su ingreso ya contaban con el diagnóstico de ERC.

Las variables que en el análisis bivariado se asociaron con progresión a ERC fueron la cifra de creatinina sérica (HR = 1.54 por cada mg/dL, IC95% 0.98-2.41; $p = 0.052$; tendencia estadística) y dislipidemia (HR = 3.33 IC95% 1.21-9.15; $p = 0.01$), las cuales se mantuvieron como factores independientes en el análisis multivariado como se muestra en el cuadro 5.

En la figura 2 se observa la sobrevida renal en relación al diagnóstico de dislipidemia ajustada para edad, sexo, creatinina sérica, HAS y diabetes mellitus. Se observa que aquellos pacientes con el diagnóstico de dislipidemia presentan una velocidad de progresión a ERC más rápida que aquellos pacientes sin este diagnóstico.

Complicaciones

En 42.8% ($n = 39$) de los pacientes se documentó algún tipo de complicación relacionada con la enfermedad. La complicación más frecuente fue la infección de algún quiste renal en 19.7% ($n = 18$), seguida de la hemorragia quística 12.08% ($n = 11$), litiasis renal 12.08% ($n = 11$), nefrectomía 12.08% ($n = 11$) y malignización del quiste 1.09% ($n = 1$). Al comparar la frecuencia de complicaciones en ambos grupos, sólo se observó una diferencia estadística en el número de nefrectomías (8 vs. 3; $p = 0.02$). Sin embargo, del total de nefrectomías realizadas en el grupo 1, cinco fueron realizadas posterior al inicio de diálisis.

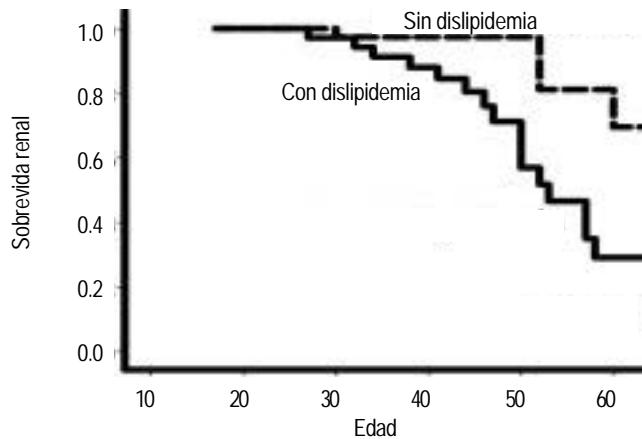


Figura 2. Sobrevida renal en relación con el diagnóstico de dislipidemia. $p = 0.012$.

DISCUSIÓN

Los pacientes con ERPA presentan una variabilidad individual en relación a la edad del diagnóstico de la ERC y en la velocidad de progresión de la misma, lo cual está parcialmente determinado por factores genéticos. Aquellos pacientes con mutaciones en el gen PKD1 progresan a ERC en forma más temprana que los pacientes con mutaciones en el gen PKD2 (53.0 vs. 69.1 años).^{7,8} Sin embargo, esta heterogeneidad también se ha tratado de explicar por el efecto de otros factores no genéticos en estos pacientes.

En nuestro estudio la progresión a ERC se documentó en 37.4% ($n = 34$) de los casos, lo cual contrasta con lo reportado por Gabow, *et al.* quienes reportaron una frecuencia de 47% a la edad de 58

años y 77% a los 70 años en una cohorte de 281 pacientes.⁹ La mediana de sobrevida renal en nuestro caso fue de 57 años (IC95% 50.3-63.8) que concuerda con lo reportado por Schrier, *et al.* quienes realizaron un estudio longitudinal para valorar la sobrevida renal en 513 pacientes con esta enfermedad. La mediana de sobrevida reportada fue de 53 años en la cohorte de pacientes estudiados en el periodo de 1985-1992 y de 63 años en aquéllos estudiados entre 1992-2001.¹⁰

En relación a los factores predictores estudiados en nuestra población, la dislipidemia se relacionó en forma independiente en el análisis multivariado con 3.4 veces más riesgo de progresar a ERC (HR = 3.40 IC95% 1.23-9.39; $p = 0.01$). Actualmente, se encuentra bien documentado el papel fisiopatológico de la dislipidemia en la progresión del daño renal en otras enfermedades renales. En este sentido, la dislipidemia no se considera una causa primaria de enfermedad renal, excepto en enfermedades hereditarias como la deficiencia de lecitin-colesterol aciltransferasa. La explicación más plausible es que ésta acelera el daño glomerular ya establecido.¹¹ Esta hipótesis se demuestra en estudios epidemiológicos en donde se incluyeron individuos con daño glomerular o nefropatía diabética, en los cuales la presencia de dislipidemia predijo una declinación más rápida de la TFG, independientemente de la proteinuria.^{12,13} Por otro lado, Krolewski, *et al.* evaluaron los factores de progresión rápida a ERC en 424 pacientes con DM tipo 1 y proteinuria. La proporción de progresión rápida fue de 29% en aquellos pacientes con una cifra de colesterol total sérico < 180 mg/dL, 24% para 180-219 mg/dL, 38% para 260-299 mg/dL y 48% para cifras de colesterol mayores a 300 mg/dL, ajustada para presión arterial y sin ajustar para proteinuria.¹⁴ En el estudio RENAAL la cifra de colesterol total basal presentó un OR de 1.96 por cada 100 mg/dL y el colesterol LDL de 1.94 por cada 50 mg/dL para la progresión a ERC.¹⁵

Finalmente, en estudios previamente publicados en relación con factores de progresión a ERC en pacientes en ERPA, el papel de la dislipidemia ha sido poco estudiado. En caso de que este hallazgo se reproduzca en otros trabajos, la dislipidemia constituiría un factor modificable cuyo tratamiento podría impactar favorablemente el pronóstico renal de estos pacientes.

La cifra de creatinina sérica basal también se relacionó directamente con mayor riesgo de progresión a ERC (HR = 1.59 por cada mg/dL, IC95% 0.99-2.55 $p = 0.052$; tendencia estadística).

Otro factor estudiado fue la hipertensión arterial, cuya frecuencia fue de 73.6% ($n = 67$) en nuestra

población, que corresponde con lo reportado por Schrier (69.4%) y Gabow (70%).^{9,10} Por otro lado, Eccer, *et al.* reportaron una prevalencia de HAS de 50-62% en los pacientes con función renal conservada y de 100% en los pacientes con ERC establecida.¹⁶ Todos estos datos comprueban una prevalencia elevada de ésta en pacientes con ERPA. La HAS en nuestra población fue más frecuente en aquellos pacientes que progresaron a ERC (93.1 *vs.* 63.1, $p = 0.007$) y se asoció con 3.1 veces más riesgo para progresión a ERC; sin embargo, esta asociación no alcanzó significancia estadística en el análisis multivariado ($p = 0.27$) inclusive en el análisis como variable dicotómica o continua. Esto contrasta en forma importante con lo informado previamente, ya que la HAS se ha considerado un factor de mal pronóstico en forma consistente en pacientes con ERPA. Dicks, *et al.* reportaron un OR para ERC de 9.8 (IC95% 3.5-27.8) para los pacientes hipertensos con mutación en el gen PKD1 y de 4.1 (IC95% 1.6-10.8) en pacientes con el gen PKD2. Por otro lado, Jonhson, *et al.* reportaron los efectos de la HAS en relación al género y edad al diagnóstico de la misma. Informaron un riesgo relativo para ERC de 4.4 (IC95% 3.0-6.5%) en mujeres y de 3.5 (IC95% 2.0-6.2) en hombres cuando la HAS fue diagnosticada antes de los 35 años.¹⁷

Gretz, *et al.* fueron los primeros en señalar una diferencia de género para progresión a ERC en pacientes con ERPA. Reportaron una progresión retardada en el sexo femenino que también ha sido confirmado por otros autores.¹⁸ Choukroun, *et al.* informaron que el diagnóstico de ERC se presentó a edad más temprana en pacientes del sexo masculino (50 *vs.* 55 años, $p < 0.05$) y que la tasa de disminución de la filtración glomerular fue mayor en estos (6.4 *vs.* 5.0 mL/min/año, $p = 0.001$).¹⁹ En nuestro estudio, el sexo femenino fue el más afectado (54.9%); sin embargo, no hubo asociación del género con la progresión a ERC (HR de 0.78; IC95% 0.33-1.85, $p = 0.58$).

La proteinuria mínima o ausencia de ésta en las etapas iniciales de la enfermedad constituye una característica en los pacientes con ERPA. Chapman, *et al.* reportaron proteinurias menores a 300 mg/día en 222 pacientes con ERPA con función renal conservada y de 0.3-1 g/día en pacientes con ERC establecida.²⁰ Por otro lado, Choukroun, *et al.* informaron proteinuria menor de 300 mg/día en 95% de los pacientes y de 0.3-5 g/día en 5% restante. No se observó correlación entre la proteinuria y la disminución de la filtración glomerular ($r = 0.10$, $p = 0.28$) y tampoco diferencia en la disminución de la filtración glomeru-

lar entre los pacientes con proteinuria mayor o menor a 300 mg/día (7.5 ± 1 mL/min vs. 5.6 ± 0.2 mL/min/año, $p > 0.05$).¹⁸ En nuestro estudio, las medianas de proteinuria entre los grupos 1 y 2 fueron de 0 mg/día (0-16.8) vs. 140 mg/día (0-1,100) respectivamente, lo cual fue estadísticamente significativo ($p = 0.006$). Sin embargo, la proteinuria no se asoció con mayor riesgo de progresión a IRC al igual que lo reportado por otros autores.

Finalmente, el resto de factores estudiados como DM2, edad, complicaciones, índice de masa corporal y la cifra de hemoglobina no se asociaron con progresión a ERC. Este trabajo representa el primer estudio que describe el comportamiento de la función renal y los factores no genéticos de progresión a ERC en pacientes mexicanos con ERPA. El estudio si bien no cuenta con el diagnóstico genético específico, demostró que la progresión a ERC en nuestra población es frecuente al igual que en el resto del mundo. Por lo tanto, mientras no exista la posibilidad real de tratamiento farmacológico o génico curativo para esta enfermedad, las medidas de nefroprotección incluyendo el diagnóstico temprano de la misma, control de la presión arterial y el tratamiento de la proteinuria y dislipidemia entre otras medidas, constituirán las principales acciones para tratar de retrasar la progresión a ERC en estos pacientes.

CONCLUSIONES

La ERC constituye una de las complicaciones más importantes en los pacientes con ERPA, la cual se presentó en 37.4% en nuestra población. De los factores clínicos y de laboratorio estudiados; la cifra de creatinina sérica basal ($HR = 1.59$ IC95% 0.99-2.55, $p = 0.05$; tendencia estadística) e interesantemente la dislipidemia ($OR = 3.40$ IC95% 1.23-9.39, $p = 0.01$) fueron los que se asociaron con una progresión más rápida a ERC en el análisis multivariado.

REFERENCIAS

1. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 151-64.
2. Chang MY, Ong AC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances in pathogenesis and treatment. *Nephron Physiol* 2008; 108: 1-7.
3. Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: clues to pathogenesis. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1861-6.
4. Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Tamakoshi A, Yoshiyuki O, Sakai H, et al. Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Nephron* 1998; 80: 421-7.
5. Dalgard OZ. Bilateral polycystic disease of the kidneys: a follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. *Acta Med Scand* 1957; 328(Suppl.): 1-255.
6. 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: 630-9.
7. Deirde AO, Vicente ET. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. En: Comprehensive clinical nephrology. 3rd Philadelphia, USA: Ed. Mosby; 2007, p. 597-609.
8. Vicente ET, Jared JG. Cystic Diseases of the Kidney. En: Brenner and Rector's The Kidney. 8th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007, p. 1429-43.
9. Gabow PA, Jonhson AM, Kaenhy WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, Jones RH. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992; 41: 1311-19.
10. Schrier RW, McFann KK, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 63: 678-85.
11. Linda FF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression on kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 571-6.
12. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, Attman PO, Kron B, Larsson R, et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1908-15.
13. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998; 158: 998-1004.
14. Krolewski AS, Waram JH, Christlieb AR. Hypercholesterolemia-a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1994; 45: S125-S131.
15. Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM, DeFronzo RA, Escobar-Jimenez F, Campos MM, et al. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1402-07.
16. Eceder T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 194-200.
17. 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: 1560-7.
18. Gretz N, Zeier M, Geberth S, Strauch M, Ritz E. Is gender a determinant for evolution of renal failure? A study in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 178-83.
19. Choukroun G, Itakura Y, Albouze G, Christophe JL, Man NK, Grünfeld JP, et al. Factors influencing progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1634-42.
20. 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: 1091-6.

Reimpresos:

Dr. Ricardo Correa-Rotter

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga 15, Tlalpan
Col. Sección XVI,
14080, México, D.F.
Tel.: (55) 5513-4017, 5487-0900, Ext. 2505
Fax: 5655-0382
Correo electrónico: correarotter@prodigy.net.mx

Recibido el 23 de febrero de 2009.
Aceptado el 19 de junio de 2009.