

Edición Especial

# Guías y consensos

Sociedad Argentina de Nefrología

**Recomendaciones para el diagnóstico,  
evaluación y tratamiento de la  
Poliquistosis Renal Autosómica  
Dominante en Adultos**

Página 2

**Efecto de los iSGLT2 sobre la presión  
arterial, el daño vascular, la enfermedad  
renal y el riesgo cardiovascular asociado**

Página 49

# Recomendaciones para el diagnóstico, evaluación y tratamiento de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante en Adultos

Sociedad Argentina de Nefrología

## **Autores:**

Wassermann, Alfredo Osvaldo (1)

Negri, Armando (2)

Dorado, Enrique (3)

Lancestremere, Gustavo Adrián (4)

Rosenberg, María Lucía (3, 5)

Azurmendi, Pablo Javier (5)

*1: FEPREVA, entidad afiliada a la Facultad de Medicina, UBA*

*2: Instituto de Investigaciones Metabólicas, Universidad del Salvador*

*3: Servicio de Nefrología, Instituto de Investigaciones Médicas "Dr. Alfredo Lanari", Facultad de Medicina, UBA 4: Policlínica Gral. Omar C. Actis, CABA*

*5: Servicio de Nefrología Experimental y Bioquímica Molecular, Instituto de Investigaciones Médicas "Dr. Alfredo Lanari", Facultad de Medicina, UBA; IDIM UBA-CONICET.*

## **Autor para correspondencia:**

*Alfredo Wassermann*

*alfredo.wassermann@pgrad.ar*

*Ignacio Núñez 2602; 1º A;*

*(1429) CABA 011 4703-3513*

## **Título abreviado:**

Recomendaciones para Poliquistosis Renal Autosómica Dominante

## Índice

Objetivos	4
Introducción	4
Clínica de la PQRAD	4
Diagnóstico	5
Confirmación diagnóstica	5
Estudios genéticos	7
Diagnóstico genético	9
Recomendaciones	10
Consejo genético y evaluación de miembros de la familia	11
Estudios por imágenes	12
Criterios de Pei-Ravine	12
Determinación del volumen renal total	13
Diagnóstico diferencial	16
Seguimiento	17
Diagnóstico de rápida evolución	18
Evaluación y manejo de la hipertensión	20
Patogenia	20
Registro de la presión arterial	20
Tratamiento	21
Elección del antihipertensivo	21
Objetivo de presión arterial	22
Nefrolitiasis	22
Proteinuria	23
Complicaciones de los quistes renales: Dolor agudo o crónico, infección quística y sangrado	23
Dolor	23
Infección	23
Hematuria	24
Alteraciones extrarrenales	25
Aneurismas y otras alteraciones intracraneales	25
Seguimiento de pacientes con aneurismas pequeños	25
Otras interurrencias neurológicas	26
Enfermedad poliquística hepática	26
Tratamiento	27
Complicaciones e interurrencias de la PQRAD	28
Alteraciones cardíacas	28
Divertículos colónicos y hernias de la pared abdominal	28
Quistes en otras localizaciones	29
Neoplasias	29
Tratamiento	29
Conductas iniciales para todos los pacientes	29
Manejo de la presión arterial	29
Restricción de sodio en la dieta	30
Aumento de la ingesta de líquidos	30
Restricción calórica y manejo del peso	30
Cafeína	31
Otros componentes dietéticos	31
Tratamiento para pacientes con elevado riesgo evolutivo	32
Identificación de pacientes de alto riesgo	32
Tolvaptán	33
Decisiones compartidas	38
Bibliografía	38

# Recomendaciones para el diagnóstico, evaluación y tratamiento de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante en Adultos

Sociedad Argentina de Nefrología

## Objetivos

El objetivo de estas recomendaciones es brindar una referencia para el diagnóstico, la evaluación y tratamiento de los pacientes con Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD). Desde el año 2000 las publicaciones referidas a esta condición se han incrementado exponencialmente. Han surgido estrategias para diagnosticar y estratificar la enfermedad, predecir la evolutividad, así como alternativas terapéuticas tanto en los aspectos no farmacológicos, farmacológicos de la hipertensión arterial (HA) y específicos para las formas con evolución más rápida. La investigación continúa avanzando para evaluar alternativas terapéuticas, por cuanto estamos conscientes y preparados para actualizar periódicamente estas recomendaciones. Mientras tanto, tenemos la expectativa que estas recomendaciones permitan guiar las estrategias en la atención de la enfermedad.

## Introducción

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la afección renal hereditaria más frecuente, que ocurre en aproximadamente 1 de cada 400 a 1000 nacidos vivos [1-3].

La PQRAD es una condición crónica y progresiva caracterizada por el desarrollo y crecimiento de quistes en los riñones y otros órganos y por manifestaciones sistémicas adicionales [4]. Progresas a lo largo de la vida, causando dolor lumbar, infecciones de los quistes, sangrado y distensión abdominal debido al aumento del volumen de los riñones. La función renal puede no verse afectada durante muchos años, debido a mecanismos renales compensatorios. Sin embargo, la mayoría de los pacientes eventualmente desarrollan la etapa terminal de la enfermedad renal crónica (ERCT) y requieren tratamiento sustitutivo renal (TSR) por diálisis o trasplante [5].

### Mensaje destacado 1:

La PQRAD es la enfermedad renal hereditaria más frecuente, responsable del 5-10% de los ingresos a plan de sustitución de la función renal.

La PQRAD ocurre en todas las razas y tiene una prevalencia informada de 1:400 a 1:1000 [1-3]. La PQRAD es la causa subyacente de la enfermedad renal en aproximadamente el 5 % de los pacientes que inician diálisis anualmente en los Estados Unidos [8,9], 10% en Europa [5] y 4,3% en Argentina [10].

Los quistes también se desarrollan en el hígado en la mayoría de los pacientes [11] y ocurren con menos frecuencia en las vesículas seminales, páncreas, membrana aracnoidea y meninges [4].

Los pacientes con PQRAD tienen mayor riesgo para enfermedades cardiovasculares y complicaciones cerebrovasculares, incluyendo HA, anomalías valvulares cardíacas y aneurismas intracraneales [4, 11, 12]. Los efectos físicos y psicológicos de por vida durante la PQRAD pueden afectar la calidad de vida e interferir con las relaciones sociales, funcionamiento y trabajo [7,8,9,13,14]. Aunque la PQRAD generalmente se diagnostica en la edad adulta, puede presentarse en niños (e incluso prenatalmente) y se ha sugerido la pesquisa de la enfermedad pediátrica sintomática para facilitar el diagnóstico precoz y la atención adecuada [15,16].

## Clínica de la PQRAD

Las manifestaciones clínicas dependerán de la variante genética subyacente. Prácticamente todas las personas que heredan las mutaciones de los genes *PKD1* o *PKD2* desarrollan quistes renales que son visibles con una ecografía en algún momento de su vida [17].

La forma de presentación clínica es variable. Las alteraciones tempranas de la presión arterial (PA) son la forma más frecuente, aun varios años antes que la disminución de la función renal. Los pacientes con mutación en el gen *PKD1* presentan síntomas más precozmente que quienes tienen mutaciones *PKD2*, con riñones más grandes por la mayor cantidad de quistes [18]. Sin embargo, algunos pacientes tienen aparición temprana con ambas mutaciones y no se debería inferir la mutación solamente con el tamaño renal [19,20].

El diagnóstico de PQRAD se realiza con frecuencia decreciente en:

- un paciente asintomático con antecedentes familiares de la enfermedad,
- en una ecografía como evaluación inicial de la HA,
- como hallazgo incidental durante un estudio de imágenes realizado por motivos no relacionados,
- durante la evaluación de síntomas renales inespecíficos.

Los pacientes con PQRAD pueden presentar HA, hematuria, proteinuria, dolor en flancos o fosas renales o deterioro de la función renal a lo largo de la enfermedad. El dolor en el flanco es el síntoma más frecuente, suele estar relacionado con hemorragia en los quistes, presencia de litos o infección del tracto urinario [21].

La HA o alteraciones del ritmo circadiano de la presión arterial están presentes tempranamente, incluyendo niños y adolescentes, y está establecida en la mayoría de los pacientes que han llegado a la cuarta década de la vida. Las alteraciones de la PA son habitualmente previas a la disminución de la función renal, y aumentan con esta disminución [21]. Las relaciones entre la PQRAD y las alteraciones de la presión arterial se detallan más adelante.

Los pacientes también pueden presentar síntomas secundarios a quistes en otros órganos, como el hígado, el páncreas, el bazo o el epidídimo.

Los quistes renales y hepáticos grandes pueden comprimir la vena cava inferior. Poco frecuentemente la obstrucción es grave y se puede observar hipotensión, tromboembolismo u obstrucción del flujo venoso hepático. El embarazo y la hipercoagulabilidad constituyen factores de riesgo para estas complicaciones [22-24].

La mayoría de los pacientes con PQRAD mueren por causas cardiovasculares [25-27]. Se observó hipertrofia cardíaca en el 89% y enfermedad coronaria en el 81% de los pacientes a los que se les realizó autopsia. Muchos pacientes tienen valvulopatías asintomáticas y poco evolutivas. Las muertes neurológicas se debieron principalmente a rotura de aneurismas intracraneales (6%) y hemorragia intracerebral hipertensiva (5%). Los tumores renales no constituyen una causa frecuente de fallecimiento.

## Diagnóstico

La PQRAD debe sospecharse en pacientes con las características clínicas mencionadas anteriormente y en personas con antecedentes familiares de PQRAD. Ocasionalmente la PQRAD también se diagnostica por un hallazgo en un estudio por imágenes en personas sin antecedentes familiares conocidos.

### Confirmación diagnóstica

El paso inicial para confirmar el diagnóstico de PQRAD es obtener los antecedentes familiares detallados, y se confirma principalmente mediante imágenes [21]. Las pruebas genéticas generalmente se reservan para casos atípicos o para descartar PQRAD en un potencial donante de riñón joven. Sin embargo, antes de realizar cualquier estudio para confirmar la presencia de la enfermedad se debe asesorar a los pacientes sobre los riesgos y beneficios de tener un diagnóstico establecido de PQRAD, especialmente si son personas jóvenes asintomáticas (niños y adolescentes) en quienes se realiza detección por presencia de la enfermedad en familiares consanguíneos.

### Evaluación en pacientes con antecedentes familiares de PQRAD

Los datos importantes para obtener sobre los antecedentes familiares incluyen la cantidad y la relación de los familiares afectados, la edad en el momento del diagnóstico, la edad en que requirieron reemplazo de la función renal y la información genética conocida en la familia.

**Mensaje destacado 2:**

El diagnóstico de PQRAD se realiza principalmente por imágenes. Las pruebas genéticas generalmente se reservan para casos atípicos o para descartar PQRAD en un potencial donante de riñón joven.

El diagnóstico incluirá una ecografía, tomografía computarizada (TC) o resonancia nuclear magnética (RNM).

La elección del estudio de imágenes para la evaluación inicial depende de los antecedentes familiares y las características de presentación (incluida la función renal):

- En pacientes asintomáticos con función renal normal que tienen antecedentes familiares de PQRAD, una ecografía suele ser suficiente para diagnosticar o descartar la presencia de la enfermedad. En estos individuos, la RNM puede ser necesaria si los resultados de la ecografía son equívocos o para evaluar mejor la presencia de alteraciones asociadas (masas renales o quistes complejos). Si la ecografía confirma el diagnóstico de PQRAD, una TC o una RNM de referencia para calcular el volumen renal total (VRT) ajustado por altura (VRT/h), puede ser apropiada para evaluar el riesgo de progresión y la posibilidad de indicar un tratamiento específico para la enfermedad.
- En pacientes con hallazgos clínicos típicos (antecedentes familiares, riñones palpables, disminución de la función renal) se puede solicitar una TC o RNM como primer estudio en lugar de una ecografía, ya que podrían servir como imagen de referencia para futuras comparaciones, pueden ayudar a identificar complicaciones de PQRAD o enfermedades en otros órganos y pueden usarse para calcular el VRT/h para el pronóstico y la planificación del tratamiento. La elección entre una TC o una RNM podría depender de la función renal del paciente, dado el riesgo de exposición al contraste yodado que se incrementa con la disminución de la función renal y a la radiación con la TC. En pacientes con filtrado glomerular estimado (FGe)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> puede realizarse una TC sin y con contraste. Mientras que una TC sin contraste permite el cálculo de VRT, las imágenes con contraste permiten la diferenciación entre tejido quístico y no quístico, la evaluación de la cantidad y tamaño de los quistes y la identificación de litos en el sistema colector. Para pacientes con filtrado glomerular estimado (FGe)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sugerimos la RNM, que también puede distinguir entre tejido quístico y no quístico, pero no puede detectar de manera confiable litos o calcificaciones parenquimatosas. La categorización de la PQRAD por imágenes propuesta por la Clínica Mayo ha sido realizada con imágenes de RNM [28].

### **Paciente sin antecedentes familiares de PQRAD**

No existen criterios establecidos basados en los estudios por imágenes para el diagnóstico de PQRAD en pacientes sin antecedentes familiares. El diagnóstico PQRAD en estas personas requiere 10 o más quistes ( $\geq 5$  mm) en cada riñón, particularmente si los riñones están agrandados o se observan quistes hepáticos, y no hay características obvias de otra condición asociada a la presencia de quistes. En pacientes con resultados de imagen dudosos, o si es necesario establecer un diagnóstico preciso (por ejemplo, para la candidatura a donante de riñón o planificación prenatal) puede estar indicado el estudio genético.

En hasta el 25% de las personas con PQRAD sin familiares conocidos con la enfermedad, la presentación clínica y las imágenes son suficientes para un diagnóstico de PQRAD [2]. Frecuentemente uno de los progenitores es desconocido, ha fallecido por causas diversas o está vivo con una forma leve no detectada de la enfermedad. Por lo tanto, la revisión de la información médica o los estudios de imágenes de los padres y otros miembros de la familia, como tíos o abuelos, pueden resultar útiles. En aproximadamente el 5% de los casos, la enfermedad puede deberse a una mutación *de novo* o a mosaicismo [29].

Las pruebas genéticas en estos casos pueden proporcionar información que explique la presentación atípica, más comúnmente debido a la complejidad genética (p. ej., mutación de un gen de enfermedad quística no *PKD1* o *PKD2*, mosaicismo, coherencia de una segunda mutación en otro gen de enfermedad

quística, genes modificadores). Esta información puede ser importante entre aquellos con presentación atípica que necesitan confirmación diagnóstica o información para asesoramiento genético.

Las pruebas genéticas son aún muy costosas y mayormente innecesarias ya que no agregan al diagnóstico, pronóstico o elección terapéutica. Hasta el 8% de los pacientes con sospecha de PQRAD no tienen mutaciones en estos genes a pesar de una evaluación exhaustiva [30].

## Estudios genéticos

La PQRAD es una enfermedad sistémica, genéticamente heterogénea, monogénica y con alta penetrancia. Es causada principalmente por variantes patogénicas heterocigotas en los genes *PKD1* y *PKD2* con un patrón de herencia autosómico dominante. Estos genes codifican para las proteínas de membrana policistina 1 y policistina 2, respectivamente. La identificación de mutaciones en estos 2 genes, *PKD1* (aproximadamente en el 85% de los casos) localizado en el cromosoma 16 (16p13.3) y *PKD2* (aproximadamente en el 15 %) localizado en el cromosoma 4 (4q22.1) facilitaron el desarrollo del diagnóstico molecular basado en la secuenciación de ADN. La utilización de técnicas modernas como la secuenciación masiva en paralelo o *next generation sequencing*, para el estudio de todo el exoma (llamado *whole-exome sequencing*, analiza la secuencia necesaria para producir todas las proteínas) permitió la identificación de mutaciones en otros genes cuando la búsqueda en *PKD1* y *PKD2* resultó negativa [31,32]. Dentro de estos nuevos genes, las formas clínicas asociadas a *DNAJB11* (*DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B11*) y *GANAB* (*glucosidase II alpha subunit*) son muy poco frecuentes (0.1 y 0.3 %, respectivamente) y se expresan de manera atípica o que difieren de la presentación clásica. Más raramente intervienen otras variantes en *ALG5*, *ALG9* o *IFT40*.

Los pacientes con mutaciones en *GANAB* o *ALG9* suelen tener una poliquistosis renal leve que rara vez progresa a ERCT y poliquistosis hepática variable [33,34]. Los pacientes con mutaciones en *DNAJB11* tienen pequeños quistes renales bilaterales sin agrandamiento renal marcado y generalmente desarrollan ERCT a una edad avanzada (60 a 90 años) [35,36]. La poliquistosis hepática concomitante es rara [36]. *DNAJB11* tiene características similares a la enfermedad tubulointersticial autosómica dominante causada por mutaciones en *UMOD* o *MUC1* [35].

En la forma clásica, los hijos de padres afectados tienen un 50% de posibilidades de desarrollar la enfermedad y la transmisión es de una generación a la siguiente. En escasos grupos familiares pueden presentarse patrones de herencia compleja (formas digénicas o bien formas bialélicas en *PKD1* o *PKD2*) y son importantes para identificar riesgo en alguien del grupo familiar [37]. Sin embargo, también se reconoce que en el 10-15% de los casos, no se identifican mutaciones. El mosaicismo es otra causa importante de PQRAD en pacientes sin mutaciones detectadas. A partir de estos hechos, el conocimiento de la complejidad de la base genética de la poliquistosis renal ha evolucionado y permitido reconocer que no todos los pacientes con poliquistosis presentan PQRAD así como también descartar otros diagnósticos diferenciales de enfermedades quísticas [38].

Las dos formas de PQRAD (*PKD1* y *PKD2*) comparten la misma patogenia y manifestaciones clínicas. No existen rasgos fenotípicos que nos permitan diferenciarlas en el momento del diagnóstico. Sin embargo, difieren en su curso clínico. La mutación del gen causante es el principal factor que determina la tasa de progresión entre pacientes individuales [39]. Mutaciones en *PKD1* causan formas más severas de enfermedad, con una edad promedio de requerimiento de diálisis de 50-55 años, mientras que la asociada a *PKD2* tienen una esperanza de vida más prolongada y el ingreso a diálisis es más tardío (edad promedio 75-80 años) [40].

### Mensaje destacado 3:

Las dos formas de PQRAD (*PKD1* y *PKD2*) comparten la misma patogenia y manifestaciones clínicas. No existen rasgos fenotípicos que nos permitan diferenciarlas en el momento del diagnóstico. Sin embargo, difieren en su curso clínico.

Los antecedentes familiares pueden permitir la predicción de la mutación. Esto se demostró en un estudio de 484 pacientes de 90 familias con mutaciones de PQRAD bien caracterizadas. Para predecir *PKD1* o 2, se analizaron varios límites de edad para el inicio de ERCT o para la sobrevida renal sin ERCT de los miembros de la familia afectados [19]. Se hicieron las siguientes observaciones:

- La presencia de al menos un miembro de la familia que desarrolló ERCT antes de los 55 años predijo una mutación *PKD1* con un valor predictivo positivo del 100% y una sensibilidad del 72%.
- La presencia de al menos un miembro de la familia que alcanzó los 70 años de edad sin ERCT predijo una mutación *PKD2* con un valor predictivo positivo del 100% y una sensibilidad del 74%.
- La ausencia de familiar afectado no permitió la exclusión de ninguna de las mutaciones.

Para algunos autores, recurrir al estudio genético como herramienta para el diagnóstico precoz, tendría importancia especialmente en familias con mutación en el gen *PKD2*, en las que el análisis genético tiene más sensibilidad que el estudio ecográfico, sobre todo en las primeras décadas de la vida, y poder diagnosticar la alteración antes de que se desarrolle la enfermedad.

De cualquier manera, existe una significativa variabilidad fenotípica en los grupos familiares afectados aun compartiendo la misma mutación. La variabilidad en la gravedad de la enfermedad es común dentro de las familias pudiendo explicarse por el mosaicismo somático, en el que la mutación *PKD1* no se expresa en todas las células [41,42], o por genes modificadores que se heredan independientemente de la mutación *PKD* [21,43,44-46]. Los genes modificadores candidatos incluyen el gen de la enzima convertidora de angiotensina I [47], el gen del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística [34,35], el gen de la sintasa de óxido nítrico endotelial [48] y el gen *Dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 3*.

Múltiples estudios sugieren una correlación entre la clase de mutación y la severidad de la enfermedad renal, aunque también existe evidencia discordante que debe ser tomada en cuenta.

La PQRAD debe ser distinguida de otras enfermedades quísticas. Si bien, en adultos, la presencia de riñones aumentados de tamaño a expensas de quistes, disminución del filtrado glomerular, HA, presencia de quistes y manifestaciones extrarrenales sugieren fuertemente el diagnóstico, en otras condiciones clínicas la situación puede requerir su confirmación a partir de estudios genéticos.

La sensibilidad de los criterios diagnósticos ecográficos propuesta por Pei [49] es menor en pacientes con familiares con variante *PKD2*, familiares con penetrancia incompleta con variantes *PKD1* no truncadas y familiares con variantes patogénicas genéticas menos frecuentes. En estos casos, un porcentaje significativo de pacientes podrían no diagnosticarse con estos criterios ecográficos, lo que significa un problema clínico al momento de identificar potenciales donantes de riñón relacionados.

**Mensaje destacado 4:**

La sensibilidad de los criterios diagnósticos ecográficos propuesta por Pei es menor en pacientes con familiares con variante *PKD2*, familiares con penetrancia incompleta variantes *PKD1* no truncadas y familiares con variantes patogénicas genéticas menos frecuentes. En estos casos, un porcentaje significativo de pacientes podrían no diagnosticarse con estos criterios ecográficos, lo que significa un problema clínico al momento de identificar potenciales donantes de riñón relacionados.

En el 10-20% de los casos no se identifican familiares enfermos, esto se explica por la posibilidad de variantes patogénicas *de novo* [50].

**Mensaje destacado 5**

En el 10-20% de los casos no se identifican familiares enfermos, esto se explica por la posibilidad de variantes patogénicas *de novo*.

## Diagnóstico genético

Los estudios genéticos son costosos y no son fácilmente accesibles. Su realización de manera rutinaria para determinar si la causa corresponde a una mutación en el gen *PKD1* o *PKD2* es cuestionable ya que existe significativa variabilidad en cada gen y en cada tipo de mutación. Además, el enfoque terapéutico tampoco se modificaría con dicha detección, si bien se ha reportado una fuerte correlación genotipo-fenotipo [51,52].

**Mensaje destacado 6:**

Aunque la correlación es habitualmente fuerte, podría no haber coincidencia entre genotipo y fenotipo.

Menos del 2 % de los pacientes presentan una enfermedad renal quística más grave llamada síndrome del gen contiguo *PKD1/TSC2* (*Tuberous sclerosis complex-2*), causada por deleciones en el brazo corto del cromosoma 16 que involucran ambos genes [40].

El score PROPKD combina datos clínicos y genéticos como predictores de progresión. La presencia de mutaciones truncantes del gen *PKD1* otorga el mayor puntaje dentro de las variables genéticas (4 puntos), seguida de las formas no truncantes (2 puntos). Las mutaciones en el gen *PKD2* tiene una puntuación de 0 en dicho score [34].

El método de testeo genético se debe basar en la forma de presentación clínica, las características familiares y la disponibilidad de técnicas de test genéticos. El diagnóstico genético basado en análisis de ligamiento en familias ha quedado obsoleto, debido a que requiere la participación de al menos tres miembros de la familia con diagnóstico de certeza de PQRAD. Además, no es aplicable o puede conducir a resultados falsos en presencia de mutaciones *de novo*, la presencia de alelos hipomórficos, recombinaciones y mosaicismo [53,54].

La técnica más utilizada es la secuenciación de Sanger [55] acompañada del análisis de rearrreglos (duplicaciones, deleciones, etc.) de gran tamaño como la amplificación múltiple dependiente de sonda o hibridación genómica comparada (MLPA y CGH por sus siglas en inglés, respectivamente). Sin embargo, en la actualidad se está imponiendo el uso de las técnicas de secuenciación masiva en paralelo referida más arriba sobre la secuenciación por Sanger, siempre acompañada por alguna de las últimas dos metodologías como algoritmo de estudio en PQRAD y otras enfermedades quísticas. Este método permite identificar un amplio espectro de genes asociados a enfermedad quística, reduce el tiempo y el costo del análisis de las mutaciones y provee información adicional en fenotipos atípicos. Sin embargo, la sensibilidad y la tasa de éxito siguen siendo una limitación importante.

Las ventajas del diagnóstico genético se basan en la posibilidad de estudiar pacientes sin antecedentes familiares, casos en familias pequeñas y casos aislados dudosos. Mientras que las dificultades incluyen el alto grado de heterogeneidad alélica, la presencia de pseudogenes para *PKD1*, mosaicismo, etc, la búsqueda de mutaciones tiene como principal limitación que la detección es menor de 100% debido a cuestiones metodológicas que incluyen impedimentos técnicos para detectar las variantes existentes, así como para asignarle el carácter patogénico al cambio genético encontrado [55].

## Recomendaciones

El diagnóstico genético de rutina de PQRAD no está recomendado si el diagnóstico clínico y por imágenes es claro [56,57]. Asimismo, el diagnóstico molecular no puede predecir el momento de comienzo, la gravedad, el tipo de síntomas ni el grado de progresión de la enfermedad. En ausencia de las indicaciones que muestra la tabla 1, el diagnóstico genético realizado únicamente para determinar si el gen causante es *PKD1*, *PKD2* o *GANAB*; o determinar el tipo de mutación, es actualmente cuestionable dado que existe una considerable variabilidad clínica asociada a cada gen y al tipo de mutación y el resultado no modificará la aproximación terapéutica de forma significativa [56-58]

### Mensaje destacado 7:

El diagnóstico genético no está indicado si el diagnóstico clínico y por imágenes es claro. El fenotipo individual puede no coincidir con el diagnóstico genético.

**Tabla 1. Indicaciones para realizar estudio genético**

<p><b>a. Características individuales</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Donante vivo potencial: Hay que valorar cada caso de forma individualizada teniendo en cuenta la edad, la severidad de la enfermedad en la familia y las pruebas de imagen.</li><li>• Pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD. Especialmente indicado:<ul style="list-style-type: none"><li>– Cuando los hallazgos radiológicos son atípicos: asimetría renal muy marcada, múltiples quistes pequeños, insuficiencia renal en presencia de riñones quísticos de tamaño normal, compromiso unilateral o segmentario.</li><li>– Discordancia en la severidad de la enfermedad renal entre miembros de la misma familia</li><li>– Comienzo de la enfermedad muy temprano o evolución muy tórpida o sospecha de síndromes que expresen quistes renales.</li><li>– En pacientes con una afectación muy leve.</li><li>– En pacientes con manifestaciones extrarrenales atípicas de PQRAD.</li></ul></li><li>• Pacientes con un inicio muy precoz de la enfermedad:<ul style="list-style-type: none"><li>– En familias con presentación típica de PQRAD pero con un familiar con presentación muy precoz, el estudio genético puede identificar un alelo hipomórfico además del alelo con la mutación patogénica o un alelo hipomórfico en ambas copias de <i>PKD1</i>.</li><li>– En pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD y en los que no se han identificado mutaciones en el gen <i>PKHD1</i> (causante de la poliquistosis renal autosómica recesiva) o con características radiológicas de PQRAD.</li><li>– En pacientes jóvenes con comienzo de enfermedad muy temprano independiente de la historia familiar y en aquellos con enfermedad progresiva (aumento del número de quistes o volumen renal) sin historia familiar.</li></ul></li><li>• Pacientes con o sin antecedentes familiares que desean un futuro diagnóstico genético preimplantacional o prenatal.</li><li>• Pacientes con hipertensión arterial y/o síntomas urológicos atribuibles a la PQRAD antes de los 35 años en quienes la presencia de una mutación <i>PKD1</i> podría indicar alto riesgo de progresión y por lo tanto permitiría iniciar tratamiento específico más temprano</li></ul> <p><b>b. Características familiares:</b> Familias con múltiples familiares con quistes renales con patrón radiológico atípico de PQRAD, candidatos a un diagnóstico diferencial de otras enfermedades renales quísticas.</p>
---

La prevalencia de presentaciones atípicas podría alcanzar al 30% de los pacientes con PQRAD, por lo que se sugiere la derivación de estos casos a centros genéticos especializados.

Las alteraciones genéticas que podrían explicar estas formas atípicas se resumen en la tabla 2 [55].

<b>Tabla 2. Formas atípicas y sus posibles alteraciones genéticas</b>				
	<b>Alteraciones genéticas</b>			
<b>Presentación clínica</b>	Mutación de novo PKD1, PKD2 u otros	Enf quística no-PKD1/no-PKD2	Mosaicismo somático	Herencia di- o poligénica
Sin historia familiar aparente	X	X	X	
Patrón de imágenes atípico		X	X	
Variabilidad fenotipo familiar			X	X
Discordancia tamaño renal/ función		X		
Presentación temprana y grave				X
Síndromes quísticos		X		

Se deben realizar recomendaciones adicionales como [59]:

- Todos los pacientes en quienes se solicita una prueba genética deben estar informados de las posibles implicancias de la prueba y recibir consejo genético pre- y post-test por personal capacitado. Debe ser provisto por un equipo multidisciplinario en el cual participen e interactúen todos los especialistas (médicos clínicos, genetistas, consejeros genéticos) siendo uno de sus objetivos el de asesorar a los pacientes para la toma de decisiones en materia reproductiva. El paciente debe ser informado sobre las opciones disponibles para cada caso y elegir de manera autónoma. En ningún caso se deben dar indicaciones sobre la decisión a tomar ni juzgar a los pacientes por la decisión elegida.
- Se recomienda que los pacientes con un diagnóstico de certeza o probable de PQRAD deben informar a sus familiares de primer grado del diagnóstico y se les debe ofrecer métodos de búsqueda para detectarlo. El consejo genético siempre debe ser provisto en casos confirmados.

**No es recomendable** este estudio en población pediátrica, ya que el diagnóstico prematuro, en etapa presintomática, no ofrecería ninguna alternativa terapéutica específica y podría generar daño psicológico.

### Consejo genético y evaluación de miembros de la familia

En relación con las decisiones en materia reproductiva, la guía española considera las siguientes posibilidades [49]:

1. Asumir que existe un 50% de posibilidades de tener un hijo afectado,
2. Selección de embriones mediante pruebas genéticas preimplante. Es una técnica de reproducción asistida que incluye el diagnóstico genético de los embriones y la selección de aquellos libres de enfermedad.
3. Diagnóstico prenatal
4. Donación de gametos
5. Adopción
6. Renunciar a tener descendencia

El consejo genético puede considerarse esencial para los pacientes en edad reproductiva con PQRAD antes de las pruebas diagnósticas. Los aspectos a considerar incluyen el conocimiento sobre el diagnóstico, la planificación familiar adecuada, la capacidad para detectar y tratar las complicaciones asociadas con la enfermedad, la tranquilidad de las personas no afectadas y la selección adecuada de familiares no afectados como posibles donantes para trasplante renal.

**Mensaje destacado 8:**

El consejo genético es esencial para pacientes en edad reproductiva, incluyendo la planificación familiar adecuada.

Las consecuencias adversas de las pruebas incluyen posibles dificultades con el empleo y la obtención de cobertura médica (debido a la consideración de una "condición preexistente") y el impacto psicológico de

tener un diagnóstico que altera la vida.

El asesoramiento genético adicional relacionado con la planificación familiar debe incluir la discusión del riesgo para transmitir la enfermedad, las opciones reproductivas, incluido el diagnóstico genético previo a la implantación embrionaria, y los riesgos asociados con el embarazo.

## Estudios por imágenes

La **ecografía** es el método diagnóstico de elección para la PQRAD, así como para diagnosticar complicaciones, hacer el cribado en familias de pacientes afectados y para realizar el seguimiento de los pacientes. Se trata de una técnica económica, inocua, de gran disponibilidad y con una alta sensibilidad (pudiendo detectar quistes de hasta 2 mm de tamaño). El criterio principal para realizar el estudio ecográfico es detectar la enfermedad en personas con al menos un familiar afectado.

El signo ecográfico fundamental es la presencia de múltiples quistes de diversos tamaños situados tanto en la corteza como en la médula renal. La afectación es bilateral en casi todos los casos (denominándose presentación típica o Clase 1), aunque es relativamente frecuente que sea asimétrica, denominándose presentación atípica o Clase 2, la cual incluye formas segmentarias y unilaterales. La gradual aparición de nuevos quistes conlleva un aumento del tamaño renal (nefromegalia) y la progresiva desaparición del parénquima normal.

### Mensaje destacado 9:

La ecografía es el método de elección para detección, diagnóstico y cribaje de complicaciones. La medición del VRT es más precisa con la RNM o TC.

Puede observarse dilatación del sistema colector por compresión quística, formación de cálculos por retención urinaria y calcificaciones en las paredes de los quistes. En la mayor parte de los pacientes puede observarse quistes hepáticos, pancreáticos y en otros órganos, los cuales tienen el mismo aspecto y características que los quistes renales, y pueden tener las mismas complicaciones.

La hemorragia quística es una complicación habitual y se evidencia como una ocupación de la luz del quiste por material denso, a veces con niveles líquido-residuos, ecos internos, presencia de tabiques y engrosamiento parietal. La infección quística puede dar hallazgos ecográficos superponibles, siendo más adecuada la tomografía axial computada o la tomografía por emisión de positrones (PET) con F18-fluorodesoxiglucosa para diferenciar ambos procesos. A veces los quistes hemorrágicos pueden simular masas sólidas y complejas que podrían plantear el diagnóstico diferencial con neoplasias, en cuyo caso se aconseja el seguimiento ecográfico periódico de la lesión o la realización de una RNM.

### Criterios de Pei-Ravine

En la actualidad el diagnóstico ecográfico de la PQRAD se establece atendiendo al cumplimiento de los llamados “criterios de Ravine” que se emplean fundamentalmente cuando existe un riesgo de mutaciones de PKD1 [60]:

- Por lo menos 2 quistes en un riñón 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.

En 2009 se inició el uso de unos criterios modificados, más adecuados para aquellos casos donde existe un riesgo genético pero el genotipo responsable es desconocido. A estos criterios se los ha llamado “Criterios de Ravine modificados” o “Criterios de Pei” [50]:

- Tres o más quistes renales (unilaterales o bilaterales) en pacientes de 15 a 39 años.
- Dos o más quistes en cada riñón en pacientes de 40 a 59 años.

La presencia de menos de 2 quistes renales ofrece un valor predictivo negativo del 100% y puede considerarse suficiente para descartar la enfermedad en personas en riesgo de más de 40 años.

La **tomografía computada** (TC) es más sensible que la ecografía clásica y puede detectar quistes de tan solo 1 o 2 mm así como litos. Por otro lado, es mejor que la ecografía para la identificación de tumores renales.

La **resonancia nuclear magnética** (RNM) es el método de referencia para la medición del VRT. También es útil para la caracterización de los quistes cuando se realiza con contraste, permitiendo mejorar la descripción del contenido de los quistes y la vascularización en lesiones sospechosas [61].

<b>Tabla 3: Comparación de los estudios por imágenes en PQRAD</b>			
Modalidad	Resonancia Nuclear Magnética	Tomografía computada	Ecografía
Posibilidad de detección	quistes $\geq$ 1 mm	quistes $\geq$ 1 mm	quistes $\geq$ 2 mm
Ventajas e indicaciones	Confiabilidad para determinar volumen renal y de los quistes. Mínimo sesgo y variabilidad inter e intraoperador. Utilidad en la evaluación de complicaciones	Confiabilidad para medir volumen renal y de los quistes. Mejor detección de litos. Mejor imagen de la vía urinaria (con contraste). Primera elección en la evaluación de complicaciones en pacientes con función renal adecuada (contraste yodado)	No requiere radiación. Método más disponible y de menor costo. Utilidad como cribaje en evaluación de complicaciones
Desventajas	Menor disponibilidad. Mayor costo	Puede requerir contraste (nefrotóxico). Exposición a radiación	Menor confiabilidad y precisión. No detecta cambios de volumen en períodos breves. Muy operador dependiente
Confiabilidad para medir Volumen renal por fórmula de elipsoide	87%	87%	21%
Conceptos tomados de [61,64,66,67]			

### Determinación del volumen renal total

En PQRAD el incremento en el VRT, en algunas publicaciones puede ser denominado en inglés: *total kidney volume* (TKV) se debe a un incremento en el volumen total de los quistes renales siendo predecible en cada paciente individual un crecimiento exponencial de los quistes. Debido a que para iniciar el tratamiento con drogas como el tolvaptán se debe demostrar un crecimiento renal rápido, es fundamental determinar en forma precisa el VRT. Se han desarrollado métodos que en forma predecible y confiable miden el VRT usando imágenes por RNM y TC. La RNM sin contraste es preferible a la TC por razones de seguridad ya que evita la exposición a radiación y al contraste. Algunos centros utilizan algoritmos incorporados al programa informático de los equipos de imágenes, simplificando y estandarizando la tarea.

La determinación del VRT por RNM requiere una estación de trabajo especializada y consume tiempo. Sin embargo, enfatizamos la necesidad de solicitar la medición renal en las 3 direcciones (longitud, transversal y anteroposterior) cuando se solicita un estudio por imágenes ya que es el método que mejor correlaciona con la evolución de la enfermedad. Se puede determinar de 2 maneras:

#### Por estereología

Requiere la colocación de una red de puntos sobre las distintas secciones renales en estudios realizados por RNM. Marcando manualmente los puntos ubicados en el borde de la silueta renal en cada sección, se consigue un mapa de píxeles, permitiendo el cálculo de la superficie renal. El producto de dicha superficie por el grosor de corte resulta en el volumen de cada sección, la sumatoria de un set contiguo de secciones

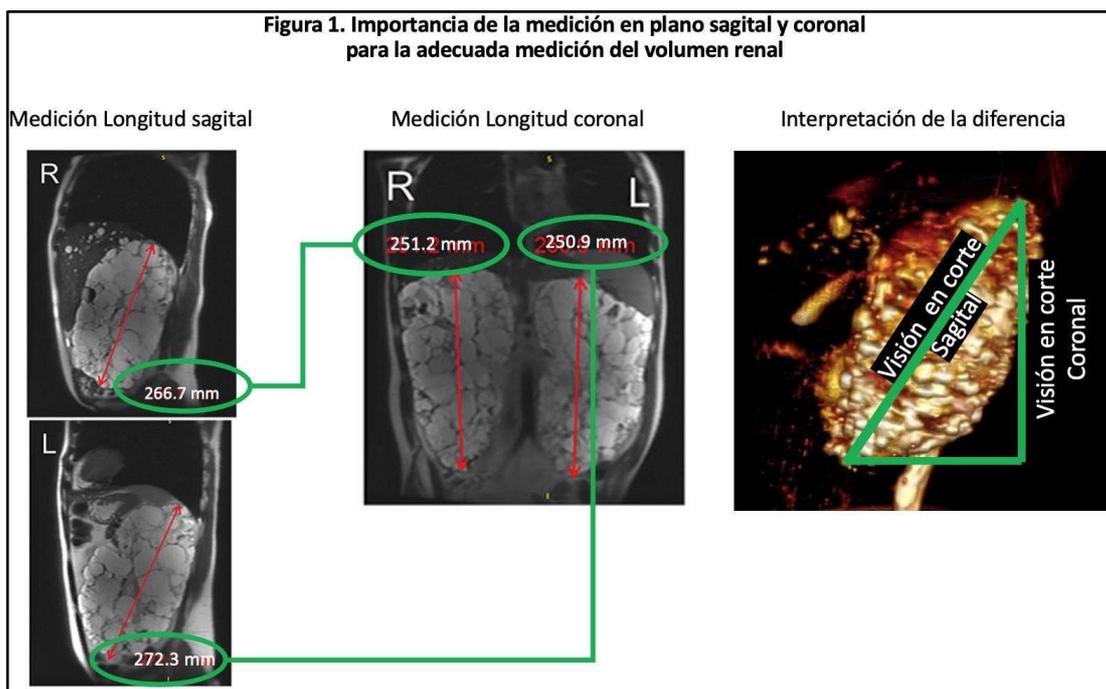
permite calcular el VRT. Este método utiliza un software específico, requiriendo aproximadamente 40 minutos y no es aplicable de manera rutinaria en la práctica clínica [62].

**Por la ecuación del elipsoide**

El VRT calculado usando la ecuación del elipsoide (VRTel) tiene muy buena correlación con la estereología, tanto cuando se realiza en imágenes de la RNM como de la TC [63,64]. El protocolo de adquisición de imágenes por RNM usado en el estudio de investigación de tolvaptán TEMPO-3/4 adquiría todas las imágenes con el paciente en posición supina estándar usando un equipo de al menos 1,5 tesla. Las imágenes renales incluyeron cortes coronales en T2-imagen potenciada un solo disparo eco de giro rápido (weighed single-shot fast spin eco) y sagitales en T2-imagen potenciada (weighed single-shot fast spin eco), con un espesor de corte de 70 a 100 mm usando la técnica conocida como “Thick slab” (de placa gruesa) [65].

Para el cálculo del elipsoide en la práctica clínica se utilizan tres ejes:

- El máximo largo longitudinal (L) en cortes coronal y sagital. El diámetro longitudinal es habitualmente mayor en el plano sagital que en el coronal por la posición oblicua de los riñones (Ver Figura 1), considerándose en consecuencia L como el promedio de ambos diámetros máximos longitudinales coronal y sagital. La consideración de L como la medida en el plano coronal exclusivamente puede entregar un resultado menor cuando se calcula el VRT.
- El espesor máximo (W) determinado perpendicularmente a L en el mismo corte en que se realizó esta medición.
- La profundidad máxima (D) determinada perpendicular a L en un corte sagital grueso.
- La fórmula del elipsoide ( $\pi/6 * L * W * D$ ) considera L como el promedio de los diámetros máximos longitudinales coronal y sagital, el transversal y el anteroposterior [66].



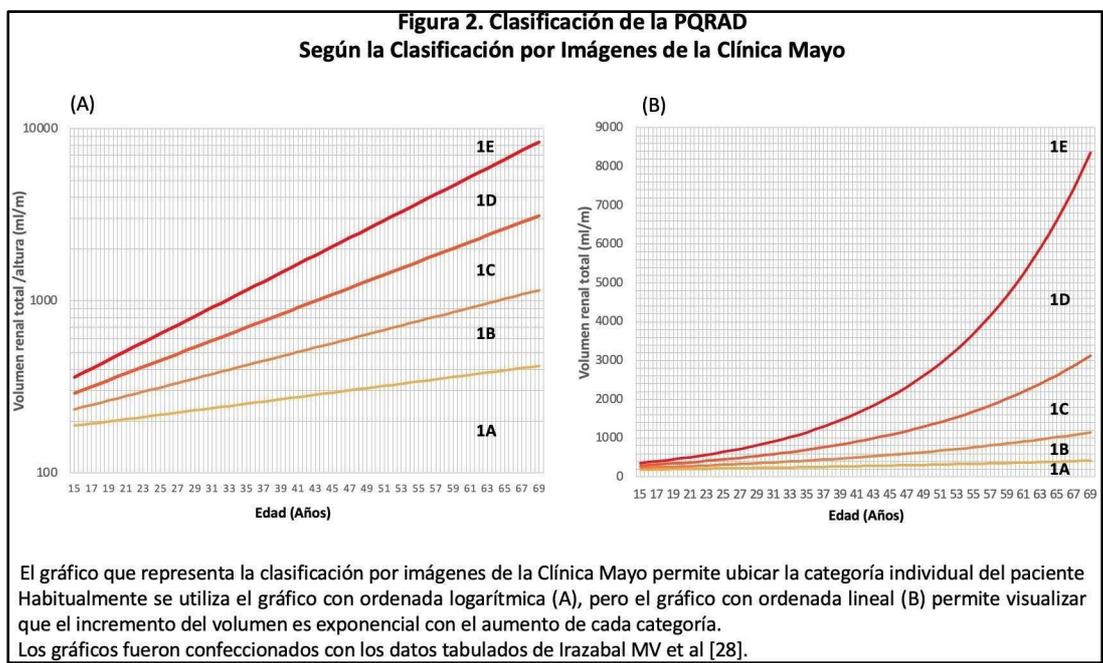
Ya que el VRT tiene significaciones diferentes de acuerdo a la estatura (alto o bajo) y de acuerdo a la edad del paciente (joven o añoso) es que se ha sugerido ajustar el VRT por altura (VRT/h) y edad. Este concepto fue usado por Irazabal y colaboradores para desarrollar una herramienta de predicción de riesgo [28]. Para desarrollar esta herramienta clasificaron las imágenes radiológicas de pacientes con ADPKD típicas, cuando tenían una distribución bilateral y difusa de los quistes en ambos riñones con moderado a severo reemplazo del tejido renal por quistes contribuyendo igualmente al VRT, y atípicas cuando la imagen no llenaba los criterios de los pacientes con enfermedad típica (5 a 10% de los pacientes).

**Mensaje destacado 10:**  
 La estimación precisa del VRT requiere mediciones longitudinal en cortes sagital y coronal, transversal y ánteroposterior. Utilizar solo longitud coronal podría estimar un VRT menor.

Los pacientes fueron divididos al azar en dos grupos: uno de desarrollo y uno de validación interna, y subclasificados de acuerdo a VRT ajustado por altura (VRT/h) a lo largo de un rango de edades (categorizados como 1A a 1E). Con esto desarrollaron un modelo de clasificación de PQRAD de acuerdo a su pronóstico de evolución a ERCT. La clasificación propuesta fue capaz de predecir declinación del FGe y progresión a ERC terminal en pacientes con enfermedad típica a lo largo de un amplio rango de estadios de ERC [28]. Si bien esta categorización fue introducida inicialmente para la inclusión de pacientes en protocolos de investigación clínica, es actualmente aceptada por las sociedades científicas internacionales para considerar la clasificación de pacientes con oportunidad de tratamiento farmacológico [69].

Los pacientes categorizados como 1A y 1B se consideran de evolución más lenta, y los categorizados como 1D o 1E se consideran de rápida evolución. En general los pacientes en la categoría 1C son de rápida evolución, aunque en algunos convendría realizar seguimiento del FGe y del VRT.

La variación en el VRT se puede detectar confiablemente en un período de 6 meses utilizando RNM. Debido a la variabilidad intra-individual e inter-observador, para detectar un cambio confiable en el VRT medido por RNM se recomiendan tres o más determinaciones al menos cada 6 meses para definir crecimiento consistentemente. Sin embargo, existe consenso en que la categoría determinada de acuerdo a la propuesta por la Clínica Mayo no se modificará espontáneamente con el tiempo, excepto cuando el VRT/h se ubique en la región próxima a la separación de categorías, según puede observarse en la gráfica correspondiente, ya que estos límites fueron calculados estadísticamente.



**Mensaje destacado 11:**  
 La clasificación por imágenes de la Clínica Mayo aporta la mejor predicción de la evolución. Las categorías 1C, 1D y 1E se consideran rápidamente evolutivas.

## Diagnóstico diferencial

Se deben considerar otros trastornos además de PQRAD en el paciente con quistes renales que no tiene antecedentes familiares de la enfermedad. La edad del paciente, los antecedentes familiares de otros trastornos genéticos y la presencia de manifestaciones asociadas ayudan en el diagnóstico diferencial. La tabla 4 resume las condiciones para esta evaluación [4].

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante				
Condición	Genes implicados	Herencia	Prevalencia	Características clínicas
Poliquistosis renal autosómica dominante	<i>PKD1, PKD2</i>	Autosómica Dominante	1/1000–1/2500	Los quistes proliferativos en ambos riñones aumentan en número y tamaño a medida que avanza el deterioro de la función renal, a menudo introduciendo complicaciones como HA, quistes hepáticos múltiples, aneurisma cerebral, enfermedad de las válvulas cardíacas y divertículos colónicos.
Quistes simples múltiples			Frecuente	Por lo general, un quiste simple unilateral, pero con la edad aumenta la cantidad de quistes en ambos riñones. Habitualmente asintomáticos.
Enfermedad renal quística adquirida			Frecuente	En pacientes en diálisis a largo plazo, el parénquima renal en ambos riñones puede mostrar atrofia y proliferación de microquistes. Asintomática, pero es necesaria la detección de hemorragia y cáncer renal.
Displasia renal multiquistica			1/1000–1/4300	Se acumulan quistes renales de varios tamaños. El pronóstico renal es favorable si no hay complicaciones como reflujo vésico ureteral en el riñón contralateral.
Enfermedad renal quística unilateral			Desconocida	Quistes renales unilaterales que se asemejan a PQRAD en imágenes. Sin antecedentes familiares, sin progreso a ERCT y sin complicaciones como quistes hepáticos o aneurisma cerebral.
Poliquistosis Renal Autosómica Recesiva	<i>PKHD1, DZIP1L</i>	Autosómica Recesiva	1/8000–1/40000	Lesiones quísticas renales que reflejan la expansión del conducto colector con deterioro de la función renal y fibrosis hepática congénita caracterizada por displasia de la vía biliar y fibrogénesis periportal intrahepática. Trombocitopenia, esplenomegalia e hipertensión portal.
Enfermedad Renal Túbulointersticial Autosómica Dominante (ADTKD)	<i>UMOD, MUC1, REN, HNF1B, SEC61A, DNAJB11</i>	Autosómica Dominante	Desconocida	Fibrogénesis tubulointersticial y función renal progresiva discapacitada. Hallazgos urinarios deficientes, disminución lenta de la función renal. Pequeños quistes renales sin agrandamiento del riñón. ADTKD-UMOD, -MUC1, -REN, -SEC61A: Hiperuricemia y gota; ADTKD-HNF1B: Diabetes mellitus y deterioro de la función hepática; ADTKD-SEC61A: Anemia congénita, neutropenia e hipogammaglobulinemia; ADTKD-DNAJB11: Anomalías circulatorias como aneurisma intracraneal, agrandamiento de la aorta torácica y disociación de la arteria carótida.
Nefronoptosis	<i>NPHP1-20, NPHP1L, NPHP2L, TRAF31P1, AH11, CC2D2A</i>	Autosómica Recesiva	1/50000 - 1/100000	Deterioro de la concentración urinaria, nefritis tubulointersticial crónica, lesiones quísticas renales y deterioro de la función renal acompañante y progreso a ERCT a la edad de 30 años. Según los informes, se encuentran lesiones extrarrenales en 10 a 20% de los pacientes, retinitis pigmentosa, hipoplasia del vermis cerebeloso, parálisis de la mirada, fibrosis hepática y anomalías esqueléticas.
Síndrome Oro-facio-digital	<i>OFD1</i>	Ligado a cromosoma X	1/50000 - 1/250000	Progreso a insuficiencia renal en la edad adulta con PKD con una variedad de anomalías morfológicas en la boca, la cara y los dedos de las manos y los pies. Riñones de tamaño normal a grande.
Esclerosis Tuberosa	<i>TSC1, TSC2</i>	Autosómica Dominante	1/10,000	Hamartoma en la piel, sistema nervioso, riñón, pulmón, hueso y en otros lugares. lesiones renales; angiomiolipoma, quistes renales, carcinoma de células renales.
Von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	Autosómica Dominante	1/50,000	Carcinoma de células renales, quistes pancreáticos, hemangioblastoma del sistema nervioso central y retina, y feocromocitoma. El deterioro de la función renal es raro.
Modificado de [4]				

## Seguimiento

Los pacientes asintomáticos pueden evaluarse clínicamente controlando la presión arterial, la función renal y un examen de orina periódicos. Podría agregarse una ecografía anual.

La progresión de la enfermedad ha sido relacionada principalmente con el incremento del volumen renal. El aumento de tamaño de los riñones es exponencial, con incremento progresivo aun cuando no se observan modificaciones de la función renal durante las primeras décadas de la vida [5, 68-70].

### Mensaje destacado 12:

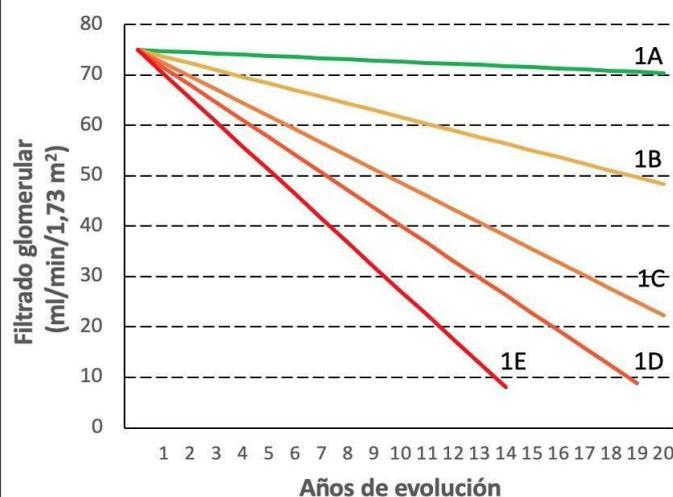
Los pacientes asintomáticos pueden evaluarse clínicamente controlando la presión arterial, la función renal y un examen de orina periódicos. Podría agregarse una ecografía anual.

La evaluación de la función renal ha sido discutida en publicaciones recientes, hallándose que las fórmulas de estimación no conservan la misma confianza que en otras enfermedades renales en las etapas iniciales, en tanto en los estudios más prolongados la correlación entre la función renal medida y estimada por CKD-EPI es adecuada [71,72].

En pacientes con PQRAD, los quistes se desarrollan en una minoría de túbulos corticales y medulares, se agrandan exponencialmente y comprimen el parénquima normal adyacente promoviendo la apoptosis, atrofia y fibrosis del parénquima funcional. A pesar de la disminución de nefronas funcionales, la filtración glomerular puede no disminuir durante varios años, debido a la hiperfiltración compensatoria en las nefronas no afectadas. En esta etapa la evaluación de la función renal puede ser confusa, ya que un filtrado glomerular normal o elevado no es un adecuado predictor de la evolución a largo plazo [75]. La hiperfiltración tanto en niños como en adultos se asoció con disminución más rápida de la función renal [73,74].

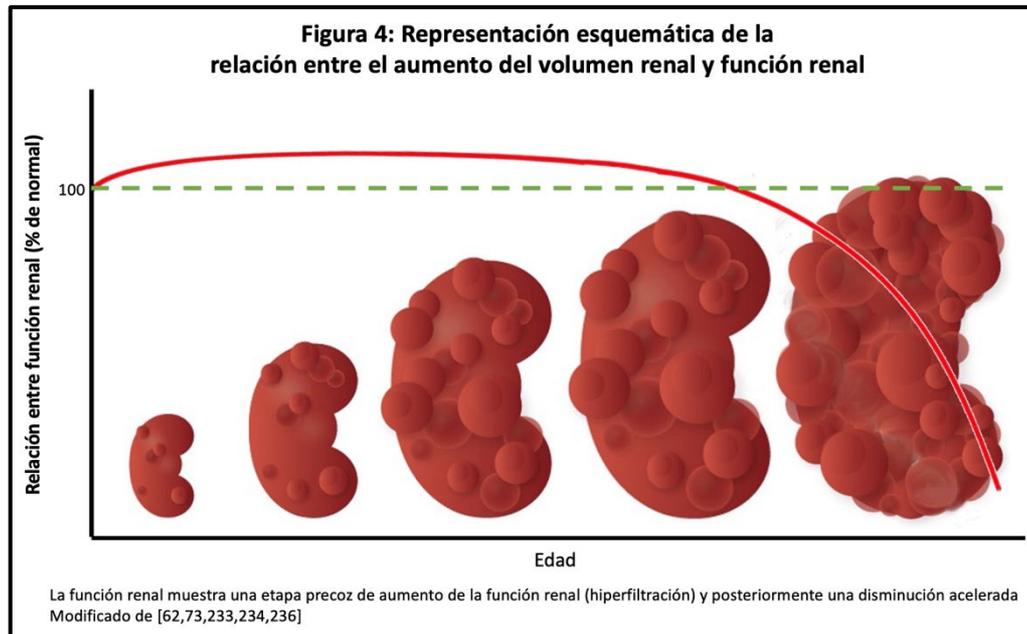
En la tercera o cuarta década de la vida la pérdida de la función renal se acelera progresivamente. Cuando se observa el aumento de la creatininemia, la curva de deterioro suele incrementarse en forma exponencial, por cuanto los tratamientos que retardan el crecimiento de los quistes deberían iniciarse precozmente si se han comprobado categorías con VRT/h elevado [76].

**Figura 3. Predicción de la disminución del filtrado glomerular para cada categoría de la Clasificación de la Clínica Mayo**



Las líneas de disminución del filtrado glomerular corresponden a las estimaciones en [28] para los decrementos anuales de -0,23; -1,33; -2,63; -3,48; y -4,78 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respectivamente para las categorías 1A; 1B; 1C; 1D y 1E, partiendo de un nivel teórico al inicio de FGe = 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. El gráfico fue confeccionado con los datos tabulados en Irazabal MV et al [28].

La progresión de la enfermedad renal y su evaluación clínica continua no difiere mayormente comparada con otras causas de enfermedad renal crónica.



**Mensaje destacado 13:**

La primera etapa de disfunción renal se expresa como hiperfiltración durante varios años aun en pacientes con riñones muy aumentados de tamaño, seguida de una caída abrupta de la función renal a partir de la 4ª década.

**Diagnóstico de rápida evolución**

El diagnóstico de rápida evolución adquirió especial relevancia por la posibilidad de indicar tratamiento farmacológico específico en los pacientes con estas características.

Diversas entidades científicas han considerado diferentes grupos de parámetros para determinar cuáles pacientes deberían incluirse en esta definición. En consecuencia, las guías de los respectivos países no son coincidentes [76] y presentan algunas de las siguientes alternativas para diagnosticar rápida evolución:

- 1) Disminución de la función renal utilizando el filtrado glomerular estimado por la ecuación CKD-EPI
  - a)  $\geq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  en un año
  - b)  $\geq 2,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  durante 5 años
  
- 2) Estructura renal en estudios por imágenes
  - a) Aumento progresivo del tamaño renal  $> 5\%$  por año
  - b) Diámetro longitudinal medido en una ecografía  $\geq 16,5 \text{ cm}$  en cada riñón
  - c) Diámetro longitudinal medido en una ecografía  $\geq 16,5 \text{ cm}$  en cada riñón antes de los 45 años
  - d) Clasificación por imágenes (en RNM o eventualmente TC) según la clasificación por imágenes de la Clínica Mayo (CICM)
  
- 3) Disminución de la función renal utilizando el filtrado glomerular estimado por la ecuación CKD-EPI
  - a)  $\geq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  en un año
  - b)  $\geq 2,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  durante 5 años

- 4) Estructura renal en estudios por imágenes
  - a) Aumento progresivo del tamaño renal > 5% por año
  - b) Diámetro longitudinal medido en una ecografía  $\geq 16,5$  cm en cada riñón
  - c) Diámetro longitudinal medido en una ecografía  $\geq 16,5$  cm en cada riñón antes de los 45 años
  - d) Clasificación por imágenes (en RNM o eventualmente TC) según la clasificación por imágenes de la Clínica Mayo (CICM)
- 5) Utilización de puntajes como el PROPKD score > 6 (se detallará más adelante)
- 6) Otros indicadores y factores de riesgo para rápida evolución:
  - a) Edad en el momento del diagnóstico
  - b) Función renal en el momento del diagnóstico
  - c) Género masculino (biológico)
  - d) Presencia de HA antes de los 35 años considerando las definiciones de HA más estrictas
  - e) Presencia de síntomas urológicos antes de los 35 años:
    - i) Hematuria
    - ii) Dolor renal
    - iii) Litiasis de la vía urinaria
  - f) Familiares consanguíneos que han requerido TSR antes de los 55 años por esta patología.

**Algunas consideraciones sobre estos aspectos:**

- 1) La estimación del filtrado glomerular ha sido discutida ya que la correlación entre el FGe y la función renal es menos constante que en otras condiciones renales. Adicionalmente en las etapas iniciales podría haber hiperfiltración, principalmente en pacientes jóvenes, que es una condición de peor pronóstico. Cuando la categoría CICM es 1C-1E es esperable un deterioro más rápido a partir de la 3ª o 4ª década de vida. La caída de la función renal en un determinado año puede ser  $< 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, aun cuando el paciente presente otras características de rápida evolución. Cuando el paciente no tiene documentada la función renal en los 5 años previos, podría perderse un tiempo valioso para implementar un tratamiento farmacológico específico aguardando cumplir esta condición.
- 2) Determinar el aumento progresivo del tamaño renal podría requerir al menos un año y varios estudios por imágenes que son costosos, ya que la ecografía en la práctica clínica no es confiable, principalmente cuando las observaciones la realizan operadores diferentes y aun con el mismo operador la medición de riñones muy aumentados de tamaño requiere experiencia y consume tiempo. Los estudios de mayor complejidad demostraron ser confiables en el escenario de investigaciones clínicas protocolizadas, pero menos en el escenario de la práctica clínica cotidiana. Sin embargo, la determinación de la categoría CICM es confiable cuando se realiza con los equipos y técnica de medición adecuados. No es esperable que un paciente modifique su categoría CICM con el transcurso del tiempo en forma espontánea; tal vez podría observarse en quienes tienen una clasificación limítrofe entre 2 categorías. La presencia de otros indicadores de evolución rápida puede complementar la selección de una estrategia de conducta. Consecuentemente, la clasificación CICM surge como el indicador más rápido y confiable, justificando el costo ocasionalmente elevado de un estudio de RNM o TC, habiendo demostrado muy buena capacidad predictiva de la evolución de la función renal.
- 3) La utilización del PROPKD score requiere la realización de un estudio genético. Hasta el momento este estudio no está difusamente disponible en nuestro medio y es de elevado costo. Adicionalmente el diagnóstico genético no siempre es un predictor adecuado para el aumento del volumen renal y, consecuentemente la indicación de tratamiento farmacológico específico.
- 4) Los indicadores de riesgo para rápida evolución colaboran en la decisión terapéutica cuando la clasificación es limítrofe en la categoría 1C, para lo cual es útil, además de obtener la categoría por cálculo del VRT/h relacionado con la edad, la observación de la categoría del paciente en la clasificación gráfica.

## Evaluación y manejo de la hipertensión

La HA, frecuente en la mayoría de las enfermedades renales crónicas progresivas, tiene una patogenia diferente en la PQRAD.

El 50 al 70 % de los pacientes con PQRAD presentan HA tempranamente, aun antes de los 30 años, previamente a la disminución del filtrado glomerular [77-79]. La presión arterial ambulatoria y el índice de masa ventricular izquierda son más altos que los controles de la misma edad, aunque los valores se mantengan dentro del rango normal [80,81], planteando que el tratamiento precoz, aun en normotensos, podría ser beneficioso.

### Patogenia

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y la expansión del volumen extracelular suelen estar presentes en las primeras etapas de la PQRAD pudiendo desempeñar un rol importante en el aumento de la presión arterial [82]. Se ha sugerido que el aumento de volumen de los quistes conduce a áreas focales de isquemia renal y mayor liberación de renina, iniciando el mecanismo hipertensor [1,2]. Esta premisa surge de observar que las células que contienen renina están presentes en las arterias y células del tejido conectivo que rodea los quistes [83,84]. La renina también puede ser producida por las células epiteliales que recubren los quistes, y la renina activa a menudo está presente dentro del líquido del quiste [83]. La renina puede promover directamente la proliferación de células epiteliales y el crecimiento de quistes ya que la angiotensina II es un factor de crecimiento.

#### Mensaje destacado 14:

La hipertensión o alteraciones del ritmo circadiano de la presión arterial pueden presentarse precozmente. Todos los portadores deberían tener registros reiterados de la PA desde su diagnóstico.

El nivel de presión arterial varía con el grado de cambio estructural, los pacientes con presión arterial elevada tienden a tener mayor volumen renal que los normotensos, aun mientras conservan la función renal [85].

El papel de la retención de sodio y las hormonas vasoactivas en la génesis de la HA es menos claro. Aunque los pacientes con PQRAD pueden tener niveles de aldosterona y vasopresina (AVP) elevados y volumen ligeramente expandido, el volumen plasmático es similar al de los pacientes normotensos [77,82,86]. Los niveles circulantes de prostaglandinas y norepinefrina no son diferentes entre pacientes hipertensos y normotensos [76]. El flujo sanguíneo renal suele estar disminuido, y al igual que la HA, son factores de riesgo para progresión [87].

### Registro de la presión arterial

La presión arterial se monitorea comúnmente mediante los registros de consultorio (RC), monitoreo domiciliario de la PA (MDPA), el monitoreo ambulatorio de la PA (MAPA). Dado que estos pacientes requerirán monitorear la PA durante el resto de su vida, sugerimos que dispongan un equipo electrónico y sean adecuadamente entrenados, ya que progresivamente se considera el MDPA como el método de mayor correlación con el pronóstico cardiovascular del paciente.

En pacientes con PQRAD el MAPA es más eficiente para diagnosticar HA y estados pre hipertensivos [88]. El MAPA es el único método que proporciona información sobre los niveles de PA nocturna. En la PQRAD la amplitud de la disminución nocturna es menor [89] y la característica nondipping es más frecuente (presente en el 40% de los sujetos prehipertensos/hipertensos) [90]. Sin embargo, la reproducibilidad del *dipping* nocturno es modesta en la PQRAD, lo que limita su importancia clínica [90,91]. Algunos estudios demostraron correlación positiva entre los niveles de presión sistólica media de 24 horas y el índice de masa ventricular izquierda en pacientes normotensos e hipertensos con PQRAD, en relación al volumen renal y la cantidad de quistes [92,93].

## Tratamiento

El uso de Inhibidores del SRAA se ha incrementado progresivamente [94], obteniéndose un retraso de cuatro a cinco años en la ERCT en las personas que reciben inhibidores del SRAA [95], siendo los iECA más costo-eficientes que los antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ARA2) [96]. El manejo intensivo de la HA dió como resultado una caída en la presión arterial promedio de 142/85 mmHg en 1991 a 133/80 en 2008, disminuyendo las tasas de mortalidad [97].

## Elección del antihipertensivo

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (iECA) serían la elección inicial si no hay contraindicaciones. Se podría considerar un ARA2 en pacientes que no toleran los iECA. El tratamiento combinado de iECA y ARA2 no proporcionó ningún beneficio adicional comparado con la indicación de un solo inhibidor del SRAA. [98,99]

Está indicada la vigilancia cuidadosa de los niveles de creatinina y potasio cuando se inicia el tratamiento con un inhibidor del SRAA o cuando se ajusta la dosis. Pacientes que desarrollan una elevación clínicamente significativa de la creatinina o potasio, pueden recibir con mayor seguridad o asociar otra droga, como un bloqueador de los canales de calcio (BCC); algunos expertos prefieren usar un betabloqueante como segunda droga, ya que se ha descrito en estudios en ratas (pero no comprobados clínicamente) efectos potencialmente perjudiciales de los BCC en la formación de quistes. También se pueden considerar los diuréticos para pacientes que no tienen un control adecuado de la presión arterial con un iECA. Debería privilegiarse alcanzar el objetivo de niveles bajos de presión arterial por el comprobado efecto de progresión en los pacientes con PQRAD que mantienen cifras superiores a 120/80 mm Hg. [98-100]

Es posible que los pacientes con PQRAD que tienen proteinuria puedan tener una tasa más lenta de progresión de la enfermedad renal cuando se tratan con iECA. Un metanálisis de ocho ensayos aleatorizados sobre la progresión a ERC no diabética aportó algunas pruebas en apoyo de esta hipótesis [101]. En este estudio hubo 142 pacientes con PQRAD con proteinuria media de 920 mg/día; mientras en un estudio más grande, la proteinuria estuvo presente en <20% de los casos [102], sugiriendo un posible sesgo de selección de pacientes que podrían tener una lesión glomerular secundaria u otros factores.

En un seguimiento medio de 2,3 años, la excreción urinaria de proteínas disminuyó significativamente en el grupo de iECA en comparación con el grupo de control (-0,33 g/día frente a +0,19 g/día). Este beneficio fue mayor en aquellos con niveles más altos de proteinuria. También hubo una tendencia no significativa para una disminución de la progresión de la enfermedad renal con el tratamiento con iECA (29 versus 41%,  $p = 0.17$ ). Enalapril, pero no amlodipina, tuvo un efecto antiproteinúrico constante, aunque la capacidad para reducir la proteinuria no se correlacionó con la preservación de la función renal en estos pacientes [30]. En un estudio a 5 años, se observó nivel similar del control de la PA y preservación de la función renal, con una disminución anual media en la depuración de creatinina de aproximadamente 3,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, menor a la tasa de progresión en pacientes con HA no controlada (disminuciones de 5,8 y 5,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [103].

### Mensaje destacado 15:

La inhibición del SRAA es la primera elección en antihipertensivos. Los bloqueantes cálcicos tienen menor performance pero suelen requerirse para alcanzar los objetivos.

Un ensayo no aleatorizado que comparó los resultados renales de 14 pacientes con un diurético y 19 pacientes con un iECA mostró un control similar de la presión arterial con ambos agentes durante un período de seguimiento medio de 5,2 años, pero la disminución anual en la depuración de creatinina fue significativamente mayor en el grupo recibiendo diurético (5,3 versus 2,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Además, la proteinuria aumentó significativamente en este grupo, pero no en el grupo de iECA [104]. Este pequeño estudio sugirió que los diuréticos pueden no ser una opción óptima de primera línea para el tratamiento de la HA en la PQRAD.

Una posible complicación de la inhibición del SRAA es una disminución aguda y reversible del FG, con un

aumento de la creatinina sérica de  $<1,5$  mg/dl [105]. Esta complicación ocurre en menos del 5% de los casos y se observa principalmente en pacientes con insuficiencia renal subyacente y enfermedad quística masiva. El uso simultáneo de diuréticos y la hemorragia en un quiste (que puede conducir a la contracción del volumen intravascular) son factores de riesgo adicionales.

Dado que la exposición a los iECA y los ARA2 puede estar asociados con efectos fetales adversos graves que pueden ocurrir en las primeras etapas del embarazo, las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre los riesgos potenciales de los iECA y los ARA2 y deberían cambiar a medicamentos antihipertensivos alternativos antes del embarazo planificado.

### Objetivo de presión arterial

La PA objetivo debe ser  $<130/80$  mm Hg, según las lecturas de presión arterial en RC. Para pacientes seleccionados (en particular, individuos jóvenes y sanos con una función renal relativamente intacta) un objetivo de presión arterial más bajo (es decir,  $<110/75$  mmHg) podría proporcionar un beneficio cardiovascular y reducir la tasa de crecimiento de quistes. Aunque sea seguro, en algunos pacientes la PA tan bajas se asocian a mayor frecuencia de síntomas hipotensivos. Por lo general, estos síntomas ocurren durante la titulación de la dosis y pueden controlarse mediante una reducción temporal de la dosis hasta que los síntomas desaparezcan, o con la administración de dosis nocturnas.

#### Mensaje destacado 16:

El objetivo de PA en los pacientes con PQRAD es  $<110/75$  mmHg, para prevención cardiovascular y disminuir el crecimiento de los quistes. El objetivo podría ser mayor en personas  $> 50$  años.

En estudios que compararon los resultados renales de varios objetivos de presión arterial [97,98] en pacientes con PQRAD entre 15 y 49 años, con FGe  $>60$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> asignados al azar a un objetivo habitual de PA  $120/70$  a  $130/80$  mm Hg, o a un objetivo de PA baja ( $95/60$  a  $110/75$  mm Hg), el aumento anual en el VRT fue menor en el grupo con objetivo bajo (6,6% frente a 5,6%, respectivamente, con una reducción general en el crecimiento de VRT de 14,2%). Además, en comparación con el grupo de objetivo estándar, el índice de masa ventricular izquierda disminuyó más en el grupo con objetivo bajo ( $-0,57$  frente a  $-1,17$  g/m/año, respectivamente). La excreción de albúmina disminuyó (en un 3,9%) en el grupo de objetivo bajo y aumentó en un 2,4% en el grupo de objetivo estándar. Aunque hubo una disminución significativa a corto plazo en el FG en el grupo de presión arterial baja en los primeros cuatro meses de tratamiento, la tasa de disminución del FG en la fase a largo plazo del ensayo fue menor en el grupo de presión arterial baja vs estándar ( $-2,71$  frente a  $-3,0$  ml/min/año, respectivamente). En conclusión, hubo una tendencia no significativa con el tiempo hacia una mejor conservación del FG en el grupo objetivo bajo [98,99].

Un tema adicional es cuando iniciar el tratamiento antihipertensivo, una decisión que se complica por la observación de que la masa del ventrículo izquierdo a menudo comienza a aumentar en niños y adultos jóvenes antes del inicio de la HA manifiesta.

## Nefrolitiasis

La nefrolitiasis es una complicación importante en la PQRAD, y ocurre en aproximadamente el 20% de los pacientes [106]. Siempre debe estar en el diagnóstico diferencial de un episodio de dolor lumbar o en el flanco en pacientes con PQRAD.

El diagnóstico se ve dificultado por la anatomía distorsionada de los riñones poliquisticos y la ocurrencia frecuente de calcificaciones parenquimatosas y en la pared de los quistes. Es por ello que se requiere de demostración de una relación de la calcificación con el sistema colector a través de un urograma excretor con contraste endovenoso o por una TC siendo esta última la técnica más sensible para la detección de cálculos o calcificaciones, mientras que el urograma intravenoso es el más sensible para la visualización del sistema colector. Una ectasia tubular precalicial puede ser detectada en el 15% de los pacientes con

PQRAD y nefrolitiasis, pero esta asociación puede no ser específica.

Los pacientes con PQRAD y litiasis tienen más quistes renales y un mayor tamaño de quiste renal predominante que aquellos sin litiasis. También tienen una función renal significativamente menor que aquellos sin nefrolitiasis. Las orinas de 24 horas de estos pacientes suelen tener menor volumen y niveles menores de citrato, magnesio y potasio que aquellos sin cálculos.

Todo lo anterior es consistente con la hipótesis de que los pacientes con PQRAD que desarrollan nefrolitiasis combinan un incremento en la obstrucción anatómica intrarrenal, con niveles más bajos de inhibidores de la cristalización urinaria [107]. La composición de los cálculos es más frecuentemente de ácido úrico u oxalato de calcio.

El tratamiento de la nefrolitiasis en los pacientes con PQRAD no difiere de la de otros pacientes con litiasis. La litotricia extracorpórea por ondas de choque y la nefrolitotomía percutánea no está contraindicada en pacientes con enfermedad temprana y función renal normal, pero en los pacientes con elevada cantidad de quistes implica mayor riesgo.

## **Proteinuria**

La proteinuria no es un rasgo principal de la PQRAD, la excreción urinaria de proteínas habitualmente no excede los 300 mg/día [102]. Los pacientes con enfermedad renal más avanzada aumentan la proteinuria hasta 1 g/día [101,102]. La progresión de la ERC por glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria no es relevante en la mayoría de los pacientes [108]. El síndrome nefrótico es infrecuente y generalmente refleja una enfermedad glomerular concomitante, siendo la glomeruloesclerosis focal y segmentaria la glomerulopatía más frecuente [109].

## **Complicaciones de los quistes renales: Dolor agudo o crónico, infección quística y sangrado**

### **Dolor**

Las principales causas de dolor agudo principalmente en flancos y región baja de la espalda son la pielonefritis, la infección quística, la hemorragia intraquística o rotura de un quiste con posible abocamiento a las vías de excreción y la litiasis renal [108,109]. Generalmente suelen ser asintomáticos tanto los quistes renales como los hepáticos. La infección de un quiste es una complicación relativamente frecuente especialmente en los pacientes ya en diálisis y con hepatomegalia importante. La hemorragia o rotura de quistes suele presentarse como dolor agudo que puede estar acompañado de hematuria macroscópica y anemia del paciente. La infección quística se presenta con fiebre y dolor lumbar o abdominal.

Las técnicas de imagen pueden ayudar al diagnóstico diferencial de las causas de dolor lumbar o abdominal y a localizar el quiste infectado. La tomografía por emisión de positrones – (PET-CT por sus siglas en inglés) es generalmente recomendada para la detección de quistes infectados [110], pero esta técnica tiene las desventajas de disponibilidad limitada y alto costo. Además, se ha reportado que la dosis de radiación asociada con PET podría verse incrementada en pacientes con fallo renal. En contraste, la RM está más disponible y es menos costosa. Sin embargo, la RM plantea varios problemas para la detección de quistes infectados [111]. Primero, la hemorragia intraquística aguda o crónica que es observada frecuentemente en riñones poliquísticos, haciendo más difícil diferenciar los quistes renales infectados en estos sitios por RM que por PET-CT.

### **Infección**

Entre el 30 y el 50% de los pacientes con PQRAD tendrán una infección urinaria, aunque el 9% tendrán una infección intraquística [112-113], en su mayoría por gérmenes gram negativos.

El cultivo de orina y el hemocultivo pueden ser negativos cuando hay infección quística que permanece cerrada, lo cual puede dificultar el diagnóstico de confirmación que, estrictamente hablando, requeriría identificación del quiste, punción y cultivo del contenido positivo. Ante esta dificultad se ha propuesto

una definición operativa de infección probable de quiste a la que algunos autores añaden la ausencia de evidencia de sangrado intraquistico reciente en la TC sin contraste [111,114,115]. Sin embargo, es posible la coexistencia de infección y hemorragia.

Hay cuatro características intraquisticas que permiten el diagnóstico de infección en una RNM: una señal de alta intensidad en DWI (diffusion-weighted imaging), un nivel fluido-fluido, un engrosamiento de la pared y la presencia de gas (nivel fluido-gaseoso). Es importante la valoración de los cambios a lo largo del tiempo para detectar infección quística. La desventaja de usar RM para detectar quistes infectados es la baja especificidad especialmente en pacientes con importante organomegalia. Por lo tanto, para identificar los casos de infección quística más severa que necesita drenaje, se requiere que las cuatro características descritas estén presentes en la RNM, acompañadas de dolor abdominal en la misma localización, más cambios con respecto a los hallazgos de una RM previa y un tamaño de quiste >5 cm de diámetro. Esto da una sensibilidad del casi el 100% y una especificidad de por lo menos el 84,4%.

Ocasionalmente la diferenciación de una complicación de un quiste renal o hepático puede ser difícil. La PET-CT con 18F-fluorodesoxiglucosa (18-FDG) puede identificar infecciones de los quistes renales y hepáticos y ayudar a diferenciar entre una infección entre ellos [116,117].

La diferenciación entre pielonefritis e infección de un quiste puede ser también dificultosa. La relevancia de esta diferenciación es que la penetración de los quimioterápicos en los quistes dependerá de su liposolubilidad. Las drogas que alcanzan concentraciones terapéuticas dentro de los quistes y son activos contra los gérmenes más comunes incluyen ciprofloxacina y levofloxacina (y otras fluoroquinolonas), trimetoprima-sulfametoxazol y cloranfenicol [118-124]. Los aminoglucósidos y los derivados de la penicilina suelen no alcanzar concentraciones activas en los quistes y no constituyen una alternativa terapéutica [118,125,126]. La duración del tratamiento puede relacionarse con el tamaño del quiste infectado, estimándose un mínimo de 10 a 14 días. La administración debería realizarse con el paciente internado y por vía parenteral, la sintomatología puede reiniciar al suspender el antibiótico si el tratamiento fue demasiado breve o la selección no fue adecuada [127].

## Hematuria

Entre el 35 y el 50% de los pacientes con PQRAD tienen algún episodio de hematuria, puede ser el síntoma de presentación de la enfermedad, y habitualmente transcurre mientras la función renal está conservada o parcialmente disminuida [2,128]. Puede desencadenarse durante una infección del tracto urinario o consecuentemente a una actividad extenuante o que implique movilización exigida. En los pacientes que presentan hematuria los episodios pueden ser recurrentes [128].

La hematuria macroscópica de inicio temprano se asocia con una progresión más rápida de la enfermedad renal [128]. La ruptura de un quiste abierto al sistema colector podría ser responsable de la hematuria. Aunque la hemorragia intraquistica también es frecuente, la presentación típica es dolor, cuando el quiste no se abre al túbulo [2]. La hematuria debido a la ruptura del quiste generalmente se resuelve dentro de dos a siete días con tratamiento conservador, consistente en reposo en cama, hidratación y analgésicos que excluyen los no esteroideos. Ocasionalmente, el sangrado puede persistir durante varias semanas. Cuando la magnitud es severa, puede requerir la embolización arterial percutánea o incluso la nefrectomía [129]. La hematuria macroscópica es más probable entre los individuos con riñones más grandes, HA y creatinina más elevada [128,130]. Los episodios frecuentes de hematuria macroscópica antes de los 30 años de edad pueden asociarse con peor pronóstico.

La nefrolitiasis es otra causa de hematuria en pacientes con PQRAD. La hematuria asociada con la nefrolitiasis suele ser microscópica. La hematuria debe resolverse con el paso o la eliminación del lito.

La hematuria prolongada o recurrente, particularmente en un hombre mayor de 50 años, aumenta la posibilidad de un carcinoma de células renales subyacente [2] o de un problema no relacionado, como otras neoplasias de la vía urinaria o nefropatía por inmunoglobulina A [131].

## Alteraciones extrarrenales

### Aneurismas y otras alteraciones intracraneales

Los aneurismas intracraneales son una manifestación poco común en la PQRAD, pero generan especial preocupación ya que la ruptura de un aneurisma es la complicación más grave de la enfermedad [11,132]. La prevalencia de aneurismas intracraneales en la PQRAD es cuatro veces mayor en comparación con la población general (8 a 12% versus 2 a 3%) [11-133]. La tasa de ruptura en los pacientes con PQRAD parece similar a la de la población general, 0,4 %/paciente-año en pacientes con aneurismas tratados en forma conservadora [134]. La mayor parte de las premisas se originan en pacientes con aneurismas en población general, ya que los estudios específicos en pacientes con PQRAD son escasos.

El desarrollo y la ruptura de un aneurisma intracraneal se asocia con ciertos factores de riesgo no modificables y modificables [135,136], los cuales incluyen:

- Factores de riesgo no modificables:
  - Antecedentes personales de aneurisma cerebral o hemorragia subaracnoidea
  - Antecedentes familiares de aneurisma cerebral o hemorragia subaracnoidea
  - Sexo femenino
  - Mayor edad
  - Ascendencia finlandesa o japonesa
- Factores de riesgo modificables:
  - Tabaquismo
  - HA
  - Ingesta excesiva de alcohol

#### Mensaje destacado 17:

Los aneurismas intracraneales son más frecuentes que en la población general pero no se recomienda realizar detección en todos los pacientes, reservándose para quienes tienen antecedentes familiares o personales que lo justifiquen.

De los factores de riesgo enumerados el más relevante es el antecedente familiar de aneurisma intracraneal, particularmente cuando se complicó con hemorragia subaracnoidea [133,1367,138-141].

No se recomienda la detección sistemática de aneurismas intracraneales para todos los pacientes con PQRAD, pero se recomienda en pacientes pertenecientes a grupos con riesgo elevado [5,142]. Cuando se identifiquen aneurismas en pacientes con riesgo más elevado se recomienda la consulta con un neurólogo o neurocirujano especializado para su manejo adecuado [4,11,142].

La técnica de elección para la detección de aneurismas intracraneales es la resonancia magnética de alto campo que evita la necesidad de contraste requerido por la angiorresonancia. En caso de imposibilidad de resonancia de alto campo o de angiorresonancia, para realizar estos estudios, la alternativa es la angiotomografía computada [132,139,143-145]. Las indicaciones específicas para solicitar el cribaje son (Ver Tabla 5):

- Historia familiar o personal de accidente cerebrovascular o de aneurisma (complicado o no)
- Síntomas sugestivos de aneurisma
- Trabajo o actividad en la cual la pérdida de conciencia pudiera ser letal
- Preparación para una cirugía electiva mayor
- Ansiedad extrema del paciente en relación al riesgo de tener un aneurisma

### Seguimiento de pacientes con aneurismas pequeños

En los pacientes que no requieren una intervención quirúrgica, se sugiere un control de imágenes anualmente durante 2 o 3 años, y posteriormente cada 2 o 3 en aneurismas estables. Algunos autores sugieren nuevas imágenes a los 6 meses, ya que existe evidencia de que los aneurismas pequeños recién

formados podrían tener mayor riesgo de ruptura que los aneurismas más antiguos y estables. Los intervalos más largos para toma de imágenes son ciertamente apropiados si el estudio a los 6 meses no muestra cambios significativos. Otros autores consideran aceptable realizar imágenes a los 5 y 10 años [144-147].

### Otras interurrencias neurológicas

Los quistes de la membrana aracnoidea suelen ser un hallazgo incidental en el 8% de los pacientes con PQRAD, en general asintomáticos [148,149]. Sin embargo, pueden aumentar el riesgo de hematomas subdurales [150,151]. Los divertículos meníngeos espinales pueden ocurrir con mayor frecuencia que en la población general, rara vez se presentan con hipotensión intracraneal debido a la fuga de líquido cefalorraquídeo [152].

<b>Tabla 5: Recomendaciones para cribaje y tratamiento de aneurismas intracraneales en pacientes con PQRAD</b>		
<b>Cribaje</b>		
<b>Fuertemente recomendado</b>	<b>Posiblemente considerado</b>	<b>No recomendado</b>
Historia familiar de aneurisma complicado o no	Pacientes sin historia familiar con síntomas	
<b>Tratamiento</b>		
<b>Fuertemente recomendado</b>	<b>Posiblemente considerado</b>	<b>Tratamiento no recomendado</b>
Aneurisma no roto $\geq 12$ mm de diámetro	Aneurisma entre 7 y $\leq 12$ mm de diámetro cuando: Pacientes jóvenes Localizaciones de alto riesgo Aneurisma con saco asociado Historia familiar de hemorragia subaracnoidea	Aneurisma $< 7$ mm de diámetro cuando: Localizaciones de bajo riesgo Sin historia familiar Sin presencia de saco asociado Aneurisma cavernoso de la carótida interna
Aneurisma sintomático		
Aneurisma aumentando de tamaño	Aneurisma $< 7$ mm en jóvenes cuando: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Localizaciones de alto riesgo</li> <li>• Aneurisma con saco asociado</li> <li>• Historia familiar de hemorragia subaracnoidea</li> </ul>	
Modificado de Williams LN et al [146]		

### Enfermedad poliquística hepática

Es la manifestación extrarrenal más frecuente de la PQRAD. Se presenta hasta en un 80% de los pacientes mayores de 30 años [153]. La prevalencia incrementa con la edad y ocasionalmente resulta en formas clínicamente graves, habitualmente en mujeres.

Se define por la presencia de más de 20 quistes simples en el hígado, son variables en tamaño y habitualmente aparecen luego de los quistes renales.

Los factores de riesgo para su presentación son:

- Edad mayor de 25 años
- Sexo femenino
- Antecedente de embarazos múltiples
- Tratamiento con estrógenos (terapia sustitutiva o anticonceptivos)
- Aumento del tamaño renal

En pacientes de sexo femenino el tamaño de los quistes hepáticos tiende a disminuir después de los 48 años, probablemente relacionado con la menor carga estrogénica [154].

**Mensaje destacado 18:**

La mayoría de los pacientes presenta quistes hepáticos, con mayor frecuencia en mujeres. Se desaconseja la administración de estrógenos, que podrían aumentar el volumen de los quistes hepáticos.

Habitualmente cursan de manera asintomática, pero dependiendo de su tamaño y localización pueden expresarse como dolor abdominal o lumbar, reflujo gastro-esofágico, saciedad precoz, náuseas y vómitos, disnea, hernia abdominal, obstrucción de vena cava inferior y del conducto biliar. La insuficiencia hepática es excepcional y la enfermedad hepática masiva ha sido reportada en el 20% de los casos. Las manifestaciones se relacionan con la compresión extrínseca de órganos abdominales y torácicos.

Las complicaciones agudas más frecuentes son la infección y la hemorragia de los quistes, mientras que la ruptura es excepcional. Las infecciones son habitualmente atribuidas a enterobacterias que ascienden por el conducto biliar. Pueden acompañarse de aumento de las enzimas hepáticas GGT, FAL y de bilirrubina en casos de obstrucción biliar, siendo descrita la dilatación de la vía en el 17-40% [5]. Los niveles de CA 19.9 pueden estar elevados (45%) y se correlacionan con el volumen hepático. Se lo ha considerado como un biomarcador de infección de los quistes en hígado ya que su incremento se lo correlaciona con proceso infeccioso activo y su disminución acompaña a la curación. El diagnóstico definitivo de infección se establece cuando se encuentran restos de neutrófilos o microorganismos en el aspirado del quiste sospechoso, mientras que se considera probable cuando se presenta fiebre de más de 3 días sin otra causa, acompañada de gas en estudios por imágenes (el método de elección es el PET-FDG, pero también se pueden detectar por TC o RNM), dolor y defensa en región hepática con aumento de proteína C reactiva [155].

Los síntomas secundarios a hemorragia quística no difieren de los que acompañan a la infección, excepto a la ausencia de fiebre y leucocitosis.

La detección temprana de los quistes no provee ventajas terapéuticas ya que el tratamiento está reservado para casos severos [56].

## Tratamiento

El tratamiento tiene como objetivo reducir el volumen hepático, ya que los síntomas obedecen habitualmente a síntomas de compresión.

Se recomienda [156]:

- Evitar el consumo de estrógenos y drogas que estimulen la acumulación de Adenosin monofosfato cíclico o AMPc (ej: cafeína) en pacientes con formas severas de poliquistosis hepática.
- En pacientes con enfermedad hepática leve, que requieren tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos, administrar la menor dosis efectiva posible. Utilizar la ruta transdérmica para evitar el pasaje directo a través del hígado.
- En casos de infección de los quistes, el tratamiento de elección es quinolonas durante 6 semanas. Si persiste la fiebre luego de 72 hs de tratamiento, se sugiere asociar una cefalosporina de 3era generación. El drenaje percutáneo del quiste solo se justifica en casos de falta de respuesta al esquema antibiótico luego de 3-5 días. En pacientes muy sintomáticos se puede intentar tratamiento quirúrgico con diferentes estrategias (tabla 6) para reducir el volumen hepático. Se requiere la intervención de cirujanos especializados dada la anatomía anormal del hígado y la morbilidad de los procedimientos.

Procedimiento	Indicación	Resultados	Complicaciones
Aspiración y escleroterapia	Quiste dominante sintomático > 5 cm	Remisión de síntomas (70%) Regresión parcial o total (40%) o recurrencia del quiste (20%)	Dolor abdominal
Fenestración laparoscópica o cirugía abierta (aspiración y resección de pared superficial)	Quiste dominante. Alternativa a la esclerosis percutánea	Remisión de síntomas (90%) Recurrencia (24%)	Ascitis, derrame pleural, hemorragia (29%) Puede complicar la realización de un trasplante hepático posterior
Resección hepática segmentaria	Compromiso hepático severo, con al menos un segmento no comprometido	Remisión de síntomas (80%)	Ascitis, hemorragia, fístula biliar (50%) Mortalidad perioperatoria: (3%)
Trasplante hepático simple o combinado (hepático/ renal)	Compromiso severo con insuficiencia hepática o complicaciones intratables	Opción curativa	Sobrevivida a 5 años (92%)
Modificado de [157-159].			

Para el tratamiento farmacológico de los quistes hepáticos se han demostrado resultados con los análogos de la somatostatina (octreotide y lanreotide), reportando reducción del tamaño hepático de un 6% aproximadamente luego de 1-2 años de tratamiento. Se requieren estudios para demostrar eficacia durante un mayor período de tiempo [160,161]. Los inhibidores mTOR no han mostrado beneficios, ya sea como esquema monodroga o asociado a análogos de la somatostatina. Los antagonistas de la AVP, como el tolvaptán, no son efectivos ya que los receptores V<sub>2</sub> solo se expresan en túbulo renales [162].

## Complicaciones e intercorrelaciones de la PQRAD

### Alteraciones cardíacas

Algunas anomalías valvulares de significado clínico poco claro pueden detectarse en el 25 al 30% de los pacientes con PQRAD [162-168]. Las más comunes incluyen prolapso leve de la válvula mitral e insuficiencia aórtica; lesiones menos frecuentes incluyen insuficiencia mitral y tricuspídea [1-6]. Las anomalías generalizadas en el colágeno y la matriz extracelular podrían ser responsables de estas valvulopatías; la regurgitación aórtica, por ejemplo, podría relacionarse con la dilatación de la raíz y el anillo aórticos [163-166].

La mayoría de los pacientes con enfermedad valvular son asintomáticos y muchos no tendrán un soplo audible [162,166]. Sin embargo, las lesiones pueden progresar con el tiempo y volverse lo suficientemente graves como para requerir el reemplazo de la válvula [164]. La ecocardiografía no se considera un estudio de rutina a menos que tenga indicaciones específicas o hallazgos en el examen clínico [163].

La evidencia preliminar sugiere que la PQRAD también puede estar asociada con una mayor incidencia de aneurismas coronarios y disección de la arteria coronaria [169,170].

Los derrames pericárdicos asintomáticos parecen ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con PQRAD con respecto a la población general [171]. Casi el 50 por ciento de los derrames detectados fueron de moderados a graves en comparación con ninguno entre los que no tenían PQRAD. A pesar del tamaño de los derrames, en general fueron bien tolerados y clínicamente intrascendentes.

Otros trastornos cardíacos, como las miocardiopatías primarias (dilatación, hipertrofica y no compactada del ventrículo izquierdo) y la fibrilación auricular, también pueden ser más comunes entre los pacientes con PQRAD en comparación con la población general [172,173].

### Divertículos colónicos y hernias de la pared abdominal

Se observan con mayor frecuencia en pacientes con PQRAD comparado con la población general [164,174-178].

Los divertículos colónicos se encuentran en muchos pacientes con PQRAD en etapas de ERC avanzada y en diálisis [174,176]. Los síntomas que pueden presentarse incluyen dolor abdominal (que puede ser difícil de distinguir del dolor inducido por los quistes renales), diarrea y heces hemopositivas. La incidencia de complicaciones parece mayor que la observada en pacientes sin PQRAD y puede aumentar después del trasplante [164,174].

La enfermedad diverticular del duodeno, que se presenta con náuseas, vómitos, dolor abdominal, malabsorción, obstrucción del conducto biliar o pancreático, también puede estar asociada con la PQRAD [179].

Se encontraron hernias de la pared abdominal en el 45% de los pacientes con PQRAD; la incidencia fue mucho mayor que en pacientes con otras causas de ERC o pacientes quirúrgicos (8 y 4%, respectivamente) [177]. Los pacientes con PQRAD tratadas con diálisis peritoneal ambulatoria continua también tienen un mayor riesgo de hernia inguinal indirecta [178].

En pacientes con riñones o hígados muy grandes, la carencia de espacio puede restringir el área disponible para el intercambio peritoneal y aumentar las posibilidades de hidrotórax y de hernias abdominales. En estos casos debe considerarse la hemodiálisis como mejor opción [180]. Lo mismo podría decirse para aquellos pacientes con diverticulitis recurrente.

## Quistes en otras localizaciones

Los quistes pancreáticos se han demostrado experimentalmente en ratones [181,182] y ocurren en aproximadamente el 7 al 36% de los pacientes con PQRAD [183]. También se han informado asociaciones con neoplasia mucinosa papilar intraductal [184].

Los quistes de vesículas seminales están presentes en el 40% de los pacientes masculinos con PQRAD aunque rara vez provocan infertilidad [185-188]. La motilidad defectuosa de los espermatozoides es otra causa de infertilidad masculina en PQRAD [189,190]. No parece haber mayor incidencia de quistes ováricos entre las mujeres con ADPKD [191,192].

Una revisión de TCs reveló una prevalencia de bronquiectasias en pacientes con PQRAD del 13%, tres veces mayor en comparación con una población control [152].

## Neoplasias

El riesgo general para neoplasias parece estar aumentado en los pacientes con PQRAD [193]. Después de ajustar por múltiples variables (edad, sexo, frecuencia de visitas médicas, comorbilidades), los pacientes con PQRAD tuvieron un mayor riesgo relativo general de cáncer (*hazard ratio* = 1,83, IC 95 %: 1,57-2,15) en comparación con los controles. Sin embargo, otro estudio de registro de pacientes con PQRAD postrasplante, mostró una incidencia global de cáncer más baja cuando se ajustó adecuadamente [194]. El riesgo de cáncer de células renales no parece ser mayor entre los pacientes con PQRAD.

## Tratamiento

### Conductas iniciales para todos los pacientes

#### Manejo de la presión arterial

En ausencia de contraindicaciones, la droga de elección es un iECA o un ARA2, con un objetivo de presión PA <110/75 mmHg en individuos jóvenes (entre 18 y 50 años) y vascularmente sanos, con TFGe >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En estos pacientes, la disminución intensiva de la presión arterial puede reducir la tasa de crecimiento renal y, en pacientes de alto riesgo (clases CICM 1D y 1E), puede retardar la velocidad de disminución de la función renal [195]. En pacientes mayores o con enfermedad vascular presente, la presión arterial objetivo será <130/80 mmHg. Este último objetivo probablemente podría reducirse a <120/80 mmHg, según las recomendaciones KDIGO, que aunque son para la ERC en general y no específicos de la PQRAD, ya que se observó que existe una preocupación teórica por la perfusión glomerular relacionada con la obstrucción de las arteriolas por los quistes [196].

**Mensaje destacado 19:**

El tratamiento general incluye un manejo estricto de la PA, indicaciones nutricionales como restricción de sodio, incremento de la ingesta de líquido, consumo de proteínas adaptado al nivel de la función renal, peso adecuado.

### **Restricción de sodio en la dieta**

La disminución de la ingesta de sodio tiene efectos relacionados con la reducción de la PA y otros mecanismos independientes, como la reducción de la proteinuria, la enfermedad cardiovascular y la mortalidad general [197-199]. Por lo tanto, se indicará a todos los pacientes con un objetivo de 2 gramos por día o menos (aproximadamente 5 gramos de sal). Para evaluar la adherencia, se sugiere medir la natruria de 24 horas y realizar una anamnesis dirigida en todas las consultas.

En el estudio *Halt Progression of Polycystic Kidney Disease* (HALT-PKD), todos los participantes recibieron instrucciones para limitar el sodio dietético a  $<100$  mmol/día [200]. La adherencia a la restricción de sodio en la dieta, medida a través de la reducción del sodio urinario, fue moderada y variable entre los participantes. Mayor excreción de sodio se asoció con mayor riesgo de crecimiento renal y disminución de la FGe [201]. Esta relación entre una mayor excreción de sodio y la disminución de la TFGe también se observó en las cohortes del estudio *Developing Interventions to Halt Progression of ADPKD 1* (DIPAK) [202]. Además de los efectos beneficiosos sobre la FGe, la reducción en la ingesta de sodio puede mejorar el control de la PA independientemente del esquema farmacológico indicado. En los pacientes con PQRAD la asociación entre mayor ingesta de sodio y deterioro de la función renal fue relacionada con el incremento del nivel de AVP [203].

### **Aumento de la ingesta de líquidos**

En los pacientes con FGe  $\geq 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> sugerimos la ingesta de líquido para alcanzar un volumen urinario  $>3$  l/día. La recolección de orina de 24 horas, aunque puede ser inexacta, permite orientarnos en la evaluación del cumplimiento de esta indicación, mientras el ionograma urinario permite evaluar el cumplimiento de la ingesta de sodio. La mayor ingesta de líquidos ayuda a mitigar el riesgo para nefrolitiasis en pacientes con PQRAD y también puede inhibir el crecimiento de los quistes al suprimir los niveles plasmáticos de AVP.

El aumento de la ingesta de líquidos para suprimir los niveles plasmáticos de AVP se ha postulado como un posible mecanismo terapéutico para inhibir el crecimiento de quistes en la PQRAD. Los niveles aumentados de AVP podrían relacionarse con el defecto de concentración de la orina en los pacientes con PQRAD, y probablemente también con la isquemia renal relativa secundaria al crecimiento de los quistes [203]. La ingesta de agua de al menos 3 l/día aumentó el volumen y disminuyó la osmolaridad de la orina a valores medios de 3.1 l/día y 270 mosm/kg [204]. Sin embargo, la ingesta necesaria de líquido para alcanzar esta osmolaridad urinaria puede ser difícil de lograr, y solo la mitad de los pacientes lo logran. Este estudio no mostró en consecuencia el beneficio potencial de la inhibición de la AVP [205]. Adicionalmente, la ingesta de agua no tiene los mismos efectos que tolvaptán sobre la prostaglandina E2 [206].

### **Restricción calórica y manejo del peso**

Un efecto dosis-respuesta de la restricción de alimentos sobre el índice quístico y la relación peso renal/peso corporal ralentizó el crecimiento de los quistes en modelos animales [207-210]. Un estudio piloto en humanos recientemente completado muestra que la restricción calórica, pero no el ayuno intermitente, resulta beneficiosos [210].

Algunos estudios en animales mostraron beneficios con dietas cetogénicas [208], sin resultados en estudios clínicos que permitan recomendar esta indicación o la dieta Atkins [211-212].

La obesidad es un factor de riesgo independiente para la ERC [213]. En el estudio HALT-PKD el sobrepeso

y particularmente la obesidad se asociaron con un cambio anual más rápido en el VRT [214,215]. La obesidad también se asoció con una disminución más rápida de la función renal [214]. Un 4% de pérdida de peso anual redujo las probabilidades de aumentar el dolor de espalda con el tiempo, destacando aún más el papel potencial del control de peso en pacientes con PQRAD [215].

La restricción calórica de aproximadamente el 30% es actualmente el estándar de atención para el tratamiento de la obesidad [216]. Mientras se esperan los resultados de estudios de pérdida de peso en curso, la pérdida de peso cuando está indicada y el mantenimiento de un IMC ideal son consejos razonables en pacientes con PQRAD, dados otros beneficios para la salud más allá de la progresión de PQRAD. También se recomienda aumentar la actividad física de acuerdo con las pautas actuales, ya que los altos niveles de actividad física son uno de los mejores predictores de pérdida de peso sostenida [216].

### **Cafeína**

Aunque los resultados experimentales en células de cultivo o modelos murinos mostraron que la cafeína inhibe la fosfodiesteras y aumentaba el AMPc que podrían constituir un factor de riesgo para los pacientes con PQRAD [217,218], los efectos deletéreos no fueron confirmados en estudio clínicos observacionales, ya que no resultaron concluyentes para realizar una indicación [219,220]

## **Otros componentes dietéticos**

### **Proteínas**

El motivo para reducir la ingesta proteica en las etapas iniciales de la PQRAD es que el consumo elevado de proteínas puede promover vasodilatación aferente y exacerbar la hiperfiltración. En ratones con una dieta baja en proteínas a partir de una edad temprana, el crecimiento de quistes y riñones se ralentizó y la longevidad mejoró en comparación con una dieta proteica normal [221], pero no hay evidencias que apoyen la restricción de proteínas basadas en estudios epidemiológicos humanos. Un análisis *post-hoc* del estudio *Modification of Diet in Renal Diseases* (MDRD) en un subgrupo de participantes con PQRAD sugirió que la ingesta extremadamente baja de proteínas (0,28 vs. 0,58 g/kg/d) podría disminuir marginalmente ( $P=0,06$ ) la disminución de la función renal en etapas avanzadas de la PQRAD, pero no se observó ningún beneficio de una dieta baja en proteínas (0,58 g/kg/d) comparada con la ingesta habitual (1,3 g/kg/d) en una etapa más temprana de la enfermedad [222].

También se evaluó el origen de las proteínas, una revisión concluyó que la proteína vegetal ha mostrado algún beneficio en algunos modelos murinos, pero no en todos; ni en un ensayo clínico pequeño [223].

Una ingesta diaria de proteínas de 0,8-1,0 g/kg de peso corporal ideal parece apropiada de acuerdo a la evidencia actualmente disponible [224].

### **Fósforo**

La restricción de fosfato y una reducción en la carga neta de ácido son más relevantes en pacientes con PQRAD en estadios tardíos de la enfermedad. Se considera que la ingesta de fósforo es la misma que para otras causas de ERC. Una recomendación reciente indica una restricción moderada (800 mg/d), ya que una mayor ingesta puede aumentar los niveles de FGF-23 [225].

### **Carga neta de ácido y potasio**

La acidosis empeora la progresión de la enfermedad renal [226]. Recientemente se proporcionó una guía recomendando el tratamiento de la acidosis metabólica para lograr un bicarbonato sérico de  $\geq 22$  mmol/L en pacientes con PQRAD [225]. En un estudio piloto muy pequeño, la mayoría de los pacientes con PQRAD pudieron seguir una dieta alcalinizante de 4 semanas que incluía una alta ingesta de agua, frutas y verduras, baja en sodio y en proteínas [227].

La suplementación con potasio no se recomienda actualmente en pacientes con PQRAD. Sin embargo, el bajo nivel de potasio urinario se asocia con la progresión de la ERC [228].

Diversos componentes dietéticos podrían influir en los resultados renales en pacientes con PQRAD, pero se requieren estudios controlados a largo plazo para confirmar su utilidad.

## Tratamiento para pacientes con elevado riesgo evolutivo

### Identificación de pacientes de alto riesgo

El tratamiento específico para la PQRAD ha sido objetivo en ensayos clínicos en pacientes con tamaño renal muy aumentado. Como en otras condiciones, los ensayos clínicos suelen realizarse en pacientes de alto riesgo, en este caso de llegar a la etapa que requiere TSR, porque en ellos es más posible observar un resultado terapéutico en menor plazo. Por lo tanto, no tenemos evidencia de estrategias específicas en pacientes con menor riesgo evolutivo.

El método de elección para identificar a los pacientes con PQRAD de alto riesgo es el sistema de clasificación CICM (Ver Figura 2), que divide a los pacientes con distribución bilateral y difusa de los quistes (Tipo 1 o típica) en cinco clases de menor a mayor riesgo para progresión de la enfermedad renal (clases 1A, 1B, 1C, 1D y 1E) [229]. Las clases 1C, 1D y 1E se clasifican como alto riesgo para la progresión a la ERCT que requerirá TSR en forma precoz. La CICM proporciona una predicción del riesgo de progresión del deterioro de la función renal con una sola medición del VRT/h a cualquier edad, representando actualmente el mejor predictor clínicamente disponible [230-232]. La categoría para un paciente individual se puede obtener en internet [230,231]. Los pacientes con PQRAD imaginológicamente atípica (enfermedad unilateral o segmentaria) constituyen el 5%.

La incidencia de ERCT a los 10 años aumenta progresivamente de la clase 1A a la 1E; como ejemplos:

- En la cohorte de adultos de mayor edad, la incidencia de ERCT a los 10 años fue de 2,4% en la categoría 1A y 66,9% en la 1E [233].
- En la cohorte más joven del Consorcio para Estudios de Imágenes Radiológicas de Enfermedad Renal Poliquística [233], la tasa de ERCT a los 10 años fue de 2,2% en la categoría 1C y de 22,3% en los pacientes categorizados como 1E.

Otros criterios alternativos a la CICM que pueden identificar a los pacientes con alto riesgo de progresión son [229-232,234-236]:

- Adultos de hasta 55 años que tienen una FGe  $<65 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ; este fue un criterio de elegibilidad para el estudio *Replicating Evidence of Preserved Renal Function: An Investigation of Tolvaptan Safety and Efficacy in ADPKD* [REPRISE].
- La longitud media del riñón (por ecografía, RNM o TC)  $>16,5 \text{ cm}$  en un paciente  $<50$  años predice el desarrollo de la ERC estadio 3 [229-232,237].

Otro criterio pronóstico de rápida evolución es la puntuación PROPKD  $>6$  en pacientes que tienen datos genéticos disponibles [238]. La puntuación de este score varía de 0 a 9 e incluye los siguientes parámetros: sexo, presencia de HA antes de los 35 años, aparición del primer evento urológico antes de los 35 años de edad, mutación en *PKD2* y mutación en *PKD1* truncada versus no truncada. La puntuación PROPKD clasifica el riesgo de evolución rápida en bajo (0 a 3 puntos), intermedio (4 a 6 puntos) y alto (7 a 9 puntos), con la mediana de edades correspondientes para el inicio de la ERCT de 70,6, 56,9 y 49 años respectivamente. Las pruebas genéticas no están disponibles para la gran mayoría de los pacientes, lo que limita la utilidad de este método [238].

Tabla 7: Predicción del riesgo para rápida evolución Puntaje PROPKD		
Factor	Puntaje	Paciente
Sexo masculino (genético)	1	
Hipertensión antes de los 35 años	2	
Primer evento urológico antes de los 35 años (hematuria, dolor renal o litiasis)	2	
Mutación PKD2	0	
Mutación PKD1 no truncante	2	
Mutación PKD1 truncante	4	
Suma	-----	
Riesgo de evolución rápida bajo: 0 a 3 puntos, intermedio: 4 a 6 puntos y alto: 7 a 9 puntos. Reproducido de [238]		

**Mensaje destacado 20:**

El puntaje PROPKD depende del estudio genético. Sin embargo, no existe una correlación uniforme entre genotipo y fenotipo. La indicación de tolvaptán se realiza en función de los parámetros fenotípicos.

Las guías de tratamiento de la PQRAD de diversos países y el análisis de sus diferencias han sido descritas recientemente [76]. La recomendación es utilizar la clasificación CICM por ser la más rápida y costo-eficiente. En efecto, solo requiere la realización de una RNM de al menos 1,5 tesla, o una TC cuando no esté disponible la RNM; además de confirmar el diagnóstico y la distribución del parénquima y los quistes, permite valorar el VRT/h y ajustarlo por altura y edad, constituyendo el parámetro que mejor correlaciona con el pronóstico de la progresión de la pérdida de función renal.

Otros parámetros como la estimación del filtrado glomerular pueden conducir a estimaciones incorrectas del riesgo, principalmente en pacientes jóvenes que presentan hiperfiltrado. Las estrategias que requieren la observación durante períodos prolongados, tales como la disminución de 2,5 a 3,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> durante 4 años, o el aumento del 5% del VRT en 1 año implican retrasar el inicio del tratamiento en las etapas en las cuales demostró ser más efectivo [239].

Se puede identificar un alto riesgo de progresión en función de los criterios descritos anteriormente. El principal desafío clínico es definir los pacientes en riesgo de progresión rápida que tienen probabilidades de obtener beneficios con el tratamiento con tolvaptán [240], la única droga aprobada internacionalmente y en nuestro país hasta el momento.

**Tolvaptán**

**Mecanismo de acción**

Tolvaptán es un antagonista del receptor V<sub>2</sub> (V2R) de la arginina AVP evaluado en la PQRAD de rápida evolución, demostrando efectividad tanto en modelos animales como en ensayos clínicos controlados. En modelos animales, la AVP activa el V2R, desencadenando una cascada de eventos intracelulares que resultan en proliferación celular y secreción de líquidos, lo que conduce a la cistogénesis [240]. Por el contrario, la supresión sostenida de la producción, liberación o acción de AVP da como resultado una menor carga de quistes, función renal preservada y supervivencia prolongada del animal. Tolvaptán es un inhibidor competitivo del V2R de acción corta. La afinidad del tolvaptán por el V2R es 1,8 veces superior a la AVP, se une a las proteínas plasmáticas en un 99% y es metabolizado por el citocromo P450 [241,242]. El bloqueo de las vías de señalización de los V2R en los túbulos renales, a través de la reducción de la concentración de AMPc, permite reducir la osmolalidad urinaria por debajo de 300 mosm/Kg H<sub>2</sub>O por aumento en la excreción de agua libre, reduciendo la caída del filtrado glomerular y la tasa de crecimiento

renal, retrasando la evolución de la enfermedad renal crónica [14,15].

Los agonistas de AMPc, incluida la AVP, desempeñan un papel importante en el crecimiento del quiste al promover la proliferación de células y secreción de líquido en los quistes [16]. El antagonismo de AVP en el V2R resulta en excreción de agua libre (acuaresis), osmolalidad urinaria reducida, supresión de la producción de AMPc inducida por AVP y disminución de la proliferación celular en los quistes renales [243,244].

### Candidatos para el tratamiento

A menos que existan contraindicaciones, tolvaptán se puede prescribir a pacientes adultos (mayores de 18 años) con PQRAD que tienen FGe de 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y que están en riesgo de progresión rápida, definida por al menos uno de los siguientes criterios [245-247]:

- Pacientes con CICM 1C, 1D o 1E; cuya edad sea ≤45 años y tengan un TFGe >25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y sin límite superior
- Pacientes con CICM 1C, 1D o 1E; cuya edad esté entre 45 y 55 años y tengan un FGe 25 - 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Pacientes con CICM 1C, 1D o 1E; cuya edad sea 55 - 64 años y tengan un FGe 25 - 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

#### Mensaje destacado 21:

La indicación de tolvaptán es para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con CICM 1C, 1D o 1E; cuya edad sea ≤ 45 años y tengan un FGe >25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y sin límite superior
- Pacientes con CICM 1C, 1D o 1E; cuya edad esté entre 45 y 55 años y tengan un FGe 25 - 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Pacientes con CICM 1C, 1D o 1E; cuya edad sea 55-64 años y tengan un FGe 25 - 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

La evidencia en pacientes >55 años es limitada, sin embargo, podrían iniciar tratamiento si tienen un alto riesgo para desarrollar ERT y tienen pocas comorbilidades que limiten su esperanza de vida.

Los pacientes con clasificación 1C, cercanos al límite inferior de la categoría en la figura 2, podrían requerir la concomitancia de otros factores predictivos como cualquiera de los siguientes:

- Comienzo de la HA antes de los 35 años (con las características de definición en esta patología)
- Primer evento urológico antes de los 35 años (hematuria, dolor renal, o litiasis de la vía urinaria)
- Familiares consanguíneos que hayan requerido reemplazo de la función renal antes de los 55 años por esta condición.

Tolvaptán no está aprobado en la actualidad para su uso en pacientes <18 años de edad, aunque un estudio controlado en 91 pacientes demostró adecuado perfil de efectividad y seguridad [248]. Se requieren estudios más amplios para permitir una recomendación generalizada en este grupo etario.

En el estudio TEMPO (*Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes*) que incluyó pacientes con FGe >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y VRT >750 ml. El aumento anual en el VRT fue menor en los pacientes que recibieron tolvaptán en comparación con placebo (2.8 versus 5.5%, respectivamente) [245,246]. La disminución anual de la FGe fue más lenta en los pacientes que recibieron tolvaptán en comparación con placebo (-2,72 frente a -3,70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por año). Tolvaptán también redujo la tasa de disminución de la función renal a los 3 años y la tasa de dolor renal clínicamente significativo. Además, tolvaptán disminuyó modestamente la PA a los 3 años

[249].

El ensayo multicéntrico y aleatorizado REPRISÉ examinó el efecto de tolvaptán en pacientes con PQRAD que habían reducido la FGe; estos pacientes generalmente no se incluyeron en el ensayo TEMPO [247]. Este estudio incluyó pacientes que fueron evaluados durante 3 años:

- de 18 a 55 años con FGe entre 25 y 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- de 56 a 65 años con FGe entre 25 y 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, con evidencia de disminución de la FGe de al menos 2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Este estudio tuvo un período de pre aleatorización de ocho semanas, durante el cual se suministró a los pacientes placebo y tolvaptán secuencialmente para evaluar la tolerancia. Los pacientes que no toleraron tolvaptán a una dosis de 60 mg por la mañana y 30 mg por la noche no fueron aleatorizados. A los 12 meses, el cambio de la FGe comparada con la basal fue significativamente menor en los asignados a tolvaptán en comparación con placebo.

Estos datos muestran que tolvaptán ralentiza la disminución de la función renal, incluso si la FGe basal está significativamente reducida, y en el rango etario de 18 a 65 años. Aunque los riesgos y beneficios a largo plazo no se evaluaron en el alcance de estos ensayos clínicos, las extrapolaciones de los datos del ensayo REPRISÉ y del ensayo TEMPO indicaron que tolvaptán puede extender el tiempo hasta la necesidad de reemplazar la función renal de seis a nueve años aun en quienes iniciaron tratamiento con una FGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e incluso más tiempo entre los que comienzan el tratamiento con tolvaptán con mejor función renal [247,250-253].

**Mensaje destacado 23:**

Alcanzar la dosis recomendada requiere titulación de la posología en forma periódica (recomendamos entre semanal y mensual). Los pacientes entrenados en abundante ingesta líquida manifiestan menos disconfort por los efectos acuareáticos.

El tratamiento debería iniciarse tan pronto como se obtengan los datos que justifican la indicación. La demora en el inicio del tratamiento podría disminuir los resultados finales, ya que los beneficios son mayores con la precocidad de la indicación [254]

**Efectos secundarios**

Los efectos secundarios frecuentes en los ensayos clínicos con tolvaptán que fueron más frecuentes comparado con placebo fueron [246,247]:

- Sed: 4 a 55%
- Poliuria: 5 a 38%
- Nocturia: 5 a 29%
- Polidipsia: 2 a 10%
- Hipernatremia: 1 a 4%
- Aumento de las enzimas hepáticas: 1 a 6%

**Mensaje destacado 24:**

Para el monitoreo de eventual alteración de transaminasas y control de otros efectos adversos se recomienda solicitar creatininemia, ionograma, hepatograma mensual durante los 18 meses iniciales y luego trimestral.

La determinación de la osmolaridad urinaria < 280 mosm/l es indicativa de efectividad y adecuada ingesta de líquido.

La tasa general de efectos secundarios en el ensayo TEMPO fue similar entre los grupos, pero la tasa de interrupción fue mayor en el grupo de tolvaptán en comparación con el grupo placebo (23% y 14%, respectivamente) [250]. Los pacientes que recibieron tolvaptán tuvieron una mayor frecuencia de eventos adversos debido al aumento de la acuareisis (poliuria, polidipsia, nicturia y frecuencia urinaria) pero una menor frecuencia de eventos adversos relacionados con la PQRAD (dolor renal, hematuria, infección del tracto urinario y dolor de espalda).

Los eventos adversos graves que ocurrieron en al menos el 0,5% de los pacientes incluyeron

- aumento de las enzimas hepáticas (0,9% en el grupo tolvaptán versus 0,4% en el grupo placebo)
- dolor torácico (0,8% en tolvaptán versus 0,4% en el grupo placebo)
- cefalea (0,5% con tolvaptán versus 0% en el grupo placebo).

El aumento superior a 2,5 veces en los niveles séricos de alanina transaminasa fue más frecuente en los pacientes tratados con tolvaptán comparado con placebo (4,9% y 1,2% respectivamente). En la mayoría de los casos los eventos se resolvieron espontáneamente o después de suspendido el tratamiento.

El tratamiento con tolvaptán también dio lugar a un aumento en el sodio sérico  $<2,5$  mmol/l al final del período de aumento de la dosis. Se produjo una concentración sérica de sodio de 150 mmol/l en 4% y 1,4% en los grupos de tolvaptán y placebo. La hiperuricemia o gota ocurrieron en el 2,9% y 1,4% en los grupos de tolvaptán y placebo.

El perfil de seguridad de tolvaptán en el ensayo REPRISÉ parecía similar al de TEMPO [246]. Sin embargo, los efectos adversos fueron generalmente menos frecuentes que en TEMPO, posiblemente debido a una menor duración del seguimiento y la exclusión de los pacientes durante el período previo a la introducción que eran intolerantes al tolvaptán. Se suspendió el tratamiento con tolvaptán en 101 pacientes (6,8%) durante el período previo (68 por acuareisis, como poliuria, nicturia, sed y polidipsia). Un aumento de más del triple en los niveles séricos de alanina transaminasa ocurrió con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron tolvaptán en comparación con placebo (5,6 y 1,2% respectivamente). Los aumentos en la concentración de aminotransferasa fueron reversibles después de suspender tolvaptán.

### **Hiperuricemia**

Tolvaptán aumentó los niveles séricos de ácido úrico debido a la disminución del aclaramiento renal. Los pacientes que recibieron tolvaptán presentaron hiperuricemia con mayor frecuencia (3,9% vs 1,9%) y gota (2,9% vs 1,4%) en comparación con el grupo placebo [239]. La prevalencia de hiperuricemia aumentó gradualmente según el estadio de la ERC, independientemente de tolvaptán [250]. Teniendo en cuenta el riesgo de hiperuricemia y gota con la progresión de la ERC [255,256], podrían requerirse monitorización e intervención con hipouricemiantes en pacientes que reciben tolvaptán, aun cuando no se reportó interrupción del tratamiento por hiperuricemia.

### **Dosis de inicio y ajuste de la misma**

Para evaluar la adaptación a los efectos acuareéticos, se recomienda titular la droga progresivamente hasta alcanzar la dosis objetivo con la cual se observaron los efectos terapéuticos en los estudios clínicos. La dosis inicial es una toma de 45 mg por la mañana antes del desayuno, y otra de 15 mg a las 8 hs de la anterior, vía oral [254].

La dosis objetivo es 90/30 mg/día, la cual es habitualmente tolerada en la mayoría de los pacientes. No disponemos evidencia de la efectividad de mantener dosis intermedias por períodos prolongados, aunque intervalos de adaptación o readaptación luego de un evento adverso o interrupción por otra causa, podrían ser necesarios en el tratamiento individualizado. En los estudios clínicos los eventos por efectos acuareéticos fueron presentados en una cantidad significativa de pacientes en el grupo placebo.

El incremento de dosis en los estudios clínicos se realizó cada 4 a 7 días, pero este intervalo puede adaptarse a las preferencias del paciente, en intervalos de 1 a 4 semanas [254]. Habitualmente los escalones de titulación, tal como fueron implementados en los estudios clínicos, son: 45/15, 60/30 y 90/30 mg/día.

Los pacientes que previamente han sido entrenados para una ingesta líquida suficiente para mantener una diuresis de 4 l/día previamente a la indicación de tolvaptán suelen adaptarse mejor a los efectos

acuaréticos.

El grado de reducción de la osmolaridad urinaria alcanzado con tolvaptán se asocia con la tasa de reducción del crecimiento de los quistes. Recomendamos alcanzar el nivel <280 mosm/l. En nuestro medio la osmolaridad se calcula con fórmulas que utilizan la determinación de solutos en orina, ya que disponemos pocos osmómetros que permitan una lectura directa.

Aun cuando los estudios por imágenes contribuyen al seguimiento clínico de los pacientes, no están recomendados como monitoreo de la efectividad del tratamiento.

### **Manejo de los efectos adversos**

Recomendamos advertir a los pacientes acerca de los efectos adversos y los cambios en el estilo de vida previo al inicio del tratamiento [254,257].

Es conveniente disponer los datos del hepatograma, función renal e ionograma previo al inicio del tratamiento.

En función de las modificaciones de las transaminasas en los 18 meses iniciales del tratamiento se recomienda el control de la función hepática a los 15 días, mensual durante el período de 18 meses y posteriormente en forma trimestral. Los pacientes con alteración enzimática relevante previa, así como los portadores de otras causas de daño hepático, no deben ser incluidos.

Por los efectos acuaréticos, también debería monitorearse ionograma plasmático, función renal, peso corporal y PA (podrían implementarse registros domiciliarios) en los mismos intervalos. La presencia de poliuria y sus consecuencias en la vida cotidiana deben ser advertidas a todos los pacientes previo al inicio del tratamiento con tolvaptán. Los pacientes deberían estar advertidos de las situaciones en las cuales debe suspenderse tolvaptán, tales como diarrea, vómitos, acceso limitado al agua. La reducción de la ingesta de sodio a los niveles recomendados disminuye los síntomas acuaréticos [254,255].

### **Contraindicaciones**

Tolvaptán no debe indicarse a pacientes con insuficiencia o lesión hepática (excepto para la enfermedad hepática poliquística no complicada con discreta elevación de transaminasas y gamma glutamil transpeptidasa).

Los pacientes con hepatitis aguda no iniciarán tratamiento o lo suspenderán, así como los pacientes con elevaciones crónicas de las enzimas hepáticas (que excedan tres veces el límite superior de la normalidad) a menos que, después de una evaluación exhaustiva, se determine que la causa de la enfermedad hepática es la enfermedad hepática poliquística sin complicaciones [254,257].

El uso de tolvaptán también está contraindicado en pacientes que toman inhibidores potentes del CYP3A4 (tabla 8). Alternativamente, se puede retirar a los pacientes estos agentes (inductores, inhibidores o sustratos del CYP3A4) antes de iniciar el tratamiento [250].

Otras contraindicaciones importantes incluyen sodio sérico anormal (particularmente hipernatremia), incapacidad para sentir o responder a la sed, hipovolemia, uso concomitante de diuréticos u obstrucción del flujo urinario no corregido [254,257].

<b>Tabla 8: Interacciones medicamentosas</b>	
<b>Inhibidores del citocromo CYP3A</b>	
<b>Fuertes: contraindicados</b> Aumento del área bajo la curva: 440% Concentración máxima: 248%	<b>Moderados: precaución</b> Aumento del área bajo la curva: 200% Concentración máxima: 80%
Claritromicina Telitromicina Ketoconazol Itraconazol Atazanavir Indinavir Saquinavir Nelfinavir Ritonavir Jugo de pomelo	Diltiazem Verapamil Amiodarona Eritromicina Amprenavir Atazanavir Darunavir/ritonavir Fosamprenavir Aprepitant Ciprofloxacina Crizotinib Imatinib Fluconazol

## Decisiones compartidas

### Mensaje destacado 25:

La decisión del tratamiento y enfrentar los eventuales eventos adversos requiere una decisión compartida con el paciente.

Recomendamos fuertemente detallar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento:

- Los efectos beneficiosos esperados, como retraso de la necesidad de sustituir la función renal pero no la evitación temporalmente ilimitada de este requerimiento.
- Los eventos adversos más comunes con énfasis en los efectos acuaréticos y la posibilidad de hepatotoxicidad
- La importancia que podrían tener los efectos acuaréticos en el desarrollo cotidiano de la vida del paciente
- Los controles periódicos requeridos durante los 18 meses iniciales

Una vez que el profesional pueda evaluar que el paciente ha comprendido estos aspectos, podría establecerse un régimen conveniente de escalonamiento de las dosis. Este esquema compartido permitirá la indicación de la correspondiente cantidad de envases de 15 y 30 mg que son las presentaciones disponibles en nuestro país.

## Bibliografía

1. Davies F, Coles GA, Harper PS, et al. Polycystic kidney disease re-evaluated: a population-based study. *Q J Med* 1991; 79:477.
2. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993; 329:332.
3. Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int* 2000; 58:925.
4. Sekine A, Hidaka S, Moriyama T, et al. Cystic Kidney Diseases That Require a Differential Diagnosis from Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *J Clin Med*. 2022;11:6528. doi: 10.3390/jcm11216528.
5. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2015;88:17-27.
6. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al. Analysis of data from the ERA-EDTA Registry indicates that conventional treatments for chronic kidney disease do not reduce the need for renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2014; 86: 1244-1252.
7. Suwabe T, Ubara Y, Mise K et al. Quality of life of patients with ADPKD Toranomon PKD QOL study: cross-

- sectional study. *BMC Nephrol* 2013;14:179.
8. Baker A, King D, Marsh J et al. Understanding the physical and emotional impact of early-stage ADPKD: experiences and perspectives of patients and physicians. *Clin Kidney J* 2015; 8: 531-537
  9. Simms RJ, Thong KM, Dworschak GC, et al. Increased psychosocial risk, depression and reduced quality of life living with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1130-1140
  10. Marinovich S, Bisigniano L, Hansen Krogh D, et al. Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAL 2019. Sociedad Argentina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. Buenos Aires, Argentina. 2020.
  11. Perrone RD, Malek AM, Watnick T. Vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 589-598.
  12. Helal I, Reed B, Mettler P, et al. Prevalence of cardiovascular events in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2012; 36: 362-370.
  13. Miskulin DC, Abebe KZ, Chapman AB, et al. Health-related quality of life in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and CKD Stages 1-4: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 214-126.
  14. Neijenhuis MK, Kievit W, Perrone RD, et al. The effect of disease severity markers on quality of life in autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *BMC Nephrol* 2017; 18: 169.
  15. Polubothu S, Richardson A, Kerecuk L, et al. Autosomal polycystic kidney disease in children. *BMJ* 2016; 253: i2957.
  16. Reddy BV, Chapman AB. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 31-42.
  17. Igarashi P, Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2384.
  18. Harris PC, Bae KT, Rossetti S, et al. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:3013.
  19. Barua M, Cil O, Paterson AD, et al. Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1833.
  20. Bergmann C, Brüchele NO, Frank V, et al. Perinatal deaths in a family with autosomal dominant polycystic kidney disease and a PKD2 mutation. *N Engl J Med* 2008; 359:318.
  21. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369:1287.
  22. Iguchi S, Kasai A, Kishimoto H, et al. Thrombosis in inferior vena cava (IVC) due to intra-cystic hemorrhage into a hepatic local cyst with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Intern Med* 2004; 43:209.
  23. Tamburrini R, Ahmed Z, van der Walt J, Goldsmith D. Sudden death of a patient with polycystic kidneys due to acute inferior vena cava thrombosis. *Scott Med J* 2016; 61:171.
  24. Holzmänn-Littig C, Lorenz G, Wen M, et al. A case of pulmonary embolism caused by compression of the vena cava by intra-abdominal masses in autosomal polycystic kidney disease. *Clin Case Rep* 2020; 8:1149.
  25. Perrone RD, Ruthazer R, Terrin NC. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:777.
  26. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:2048.
  27. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival--an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 Suppl 4:iv15.
  28. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al.; CRISP Investigators. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:160-72.
  29. Tan AY, Blumenfeld J, Michael A, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease caused by somatic and germline mosaicism. *Clin Genet* 2015; 87:373.
  30. Heyer CM, Sundsbak JL, Abebe KZ, et al. Predicted Mutation Strength of Nontruncating PKD1 Mutations Aids Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:2872.
  31. Leonhard WN, Zandbergen M, Veraar K, et al. Scattered deletion of Pkd1 in kidneys causes a cystic snowball effect and recapitulates polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 26: 1322–1333, 2015,
  32. Besse W, Dong K, Choi J, et al. Isolated polycystic liver disease genes define effectors of polycystin-1 function. *J Clin Invest* 2017;127: 3558.
  33. Besse W, Chang AR, Luo JZ, et al. ALG9 Mutation Carriers Develop Kidney and Liver Cysts. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:2091.
  34. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II $\alpha$  Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet* 2016; 98:1193.
  35. Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, et al. Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Hum Genet* 2018; 102:832.
  36. Huynh VT, Audrézet MP, Sayer JA, et al. Clinical spectrum, prognosis and estimated prevalence of DNAJB11-kidney disease. *Kidney Int* 2020; 98:476.

37. Harris PC, Torres VE. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Dominant. 2002 Jan 10 [updated 2022 Sep 29]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301424
38. Corradi V, Giuliani A, Gastaldon F, et al. Genetics and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Progression. *Contrib Nephrol*. 2017; 190:117-123. doi: 10.1159/000468956. Epub 2017 May 23. PMID: 28535524.
39. Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease--a contiguous gene syndrome. *Nat Genet* 1994; 8:328.
40. Torra R, Badenas C, Pérez-Oller L, et al. Estudio mutacional de los genes PKD1 y PKD2 (poliquistosis renal autosómica dominante tipo 1 y 2) [Mutational analysis of the PKD1 and PKD2 (type 1 and 2 dominant autosomal polycystic kidney) genes]. *Nefrologia*. 2000;20:39-46.
41. Connor A, Lunt PW, Dolling C, et al. Mosaicism in autosomal dominant polycystic kidney disease revealed by genetic testing to enable living related renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8:232.
42. Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA, et al. Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. *Kidney Int* 2008; 74:1468.
43. Peters DJ, Breuning MH. Autosomal dominant polycystic kidney disease: modification of disease progression. *Lancet* 2001; 358:1439.
44. Rossetti S, Kubly VJ, Consugar MB, et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75:848.
45. Fain PR, McFann KK, Taylor MR, et al. Modifier genes play a significant role in the phenotypic expression of PKD1. *Kidney Int* 2005; 67:1256.
46. Persu A, Duyme M, Pirson Y, et al. Comparison between siblings and twins supports a role for modifier genes in ADPKD. *Kidney Int* 2004; 66:2132.
47. Baboolal K, Ravine D, Daniels J, et al. Association of the angiotensin I converting enzyme gene deletion polymorphism with early onset of ESRF in PKD1 adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997; 52:607.
48. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 2009; 76:149.
49. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20:205–12. PubMed PMID: 18945943)
50. Iliutal-A, Kalatharan V, Wang K, et al. Polycystic kidney disease without an apparent family history. *J Am Soc Nephrol* 28: 2768–2776, 2017
51. Bergmann C, von Bothmer J, Ortiz Bröchle N, Venghaus A. Mutations in multiple PKD genes may explain early and severe polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 22: 2047–2056, 2011
52. Lanktree M, Haghighi A, di Bari I, Song X, Pei Y. Insights into Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease from Genetic Studies. *CJASN* 2021; 16: 790–799.
53. Vujic M, Heyer CM, Ars E, et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles mimic the renal manifestations of ARPKD. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21:1097–102.
54. Devuyst O, Pei Y. Next-generation sequencing for detection of somatic mosaicism in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2020; 97:261–3.
55. Rossetti S, Hopp K, Sikkink RA, et al. Identification of gene mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease through targeted resequencing. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:915–933.
56. Ars E, Bernis C, Fraga G, et al. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29 Suppl 4: iv95–105.
57. Gimpel C, Bergmann C, Bockenhauer D, et al. International consensus statement on the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and young people. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:713-726
58. Audrézet MP, Corbiere C, Lebbah S, Morinière V, Broux F, et al.: Comprehensive PKD1 and PKD2 mutation analysis in prenatal autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 27: 722–729, 2016
59. Ars E, Bernis C, Fraga G, et al; en nombre del grupo de trabajo de Enfermedades Renales Hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología. Consensus document on autosomal dominant polycystic kidney disease from the Spanish Working Group on Inherited Kidney Diseases. Review 2020. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2022 Jul-Aug;42(4):367-389.
60. Ravine D, Gibson RN, Walker RG et al. Evaluation of Ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994; 343: 824-827.
61. Odedra D, Sabongui S, Khalili K, Schieda N, Pei Y, Krishna S. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Role of Imaging in Diagnosis and Management. *Radiographics*. 2023 Jan;43(1):e220126. doi: 10.1148/rg.220126.
62. Bae KT, Commean PK, Lee J. Volumetric measurement of renal cysts and parenchyma using MRI: Phantoms and patients with polycystic kidney disease. *J Comput assist tomogr*. 2000;24:614-619.
63. Higashihara E, Nutahara K, Okegawa T, et al. Kidney volume estimations with Ellipsoid equations by magnetic resonance imaging in autosomal dominant polycystic kidney disease *Nephron* 2015; 129:253-262.
64. Bevilacqua M, Hague CJ, Romann A, Levin A. Accuracy, Reproducibility and User Experience With Standardized Instructions for Measurement of Total Kidney Volume in Autosomal Dominant Polycystic

- Kidney Disease. *Can Assoc Radiol J.* 2023;74:343-350.
65. Torres VE, Chapman AB, Devuyst et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367:2407-18.
  66. The University of British Columbia. Measurement and Reporting of Total Kidney Volume in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). [http://www.bcrenal.ca/resource-gallery/Documents/Measurement\\_and\\_Reporting\\_of\\_Total\\_Kidney\\_Volume\\_in\\_Autosomal\\_Dominant\\_Polycystic\\_Kidney\\_Disease-ADPKD.pdf](http://www.bcrenal.ca/resource-gallery/Documents/Measurement_and_Reporting_of_Total_Kidney_Volume_in_Autosomal_Dominant_Polycystic_Kidney_Disease-ADPKD.pdf). Consultado el 18/04/2023.
  67. Magistroni R, Corsi C, Martí T, Torra R. A Review of the Imaging Techniques for Measuring Kidney and Cyst Volume in Establishing Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Progression. *Am J Nephrol.* 2018;48:67-78
  68. Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, Dahl NK, Harris PC, Mrug M, et al. A Practical Guide for Treatment of Rapidly Progressive ADPKD with Tolvaptan. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2458-2470.
  69. Bhutani H, Smith V, Rahbari-Oskoui F, et al. CRISP Investigators. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88:146-51.
  70. Higashihara E, Horie S, Muto S, et al. Imaging Identification of Rapidly Progressing Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Simple Eligibility Criterion for Tolvaptan. *Am J Nephrol.* 2020;51:881-890.
  71. Rodríguez RM, Luis-Lima S, Fernandez JM, Gómez MVP, Toledo BG, Cobo M, et al. Estimated GFR in autosomal dominant polycystic kidney disease: errors of an unpredictable method. *J Nephrol.* 2022;35:2109-2118
  72. Shen C, Landsittel D, Irazabal M, et al on behalf of the CRISP Investigators/Study Group. Performance of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in a longitudinal study of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69: 482– 484.
  73. Helal I, Reed B, McFann K, et al. Glomerular hyperfiltration and renal progression in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6, 2439–2443.
  74. Cortinovia M, Perico N, Ruggenenti P, Remuzzi A, Remuzzi G. Glomerular hyperfiltration. *Nat Rev Nephrol.* 2022 ;18:435-451
  75. Grantham JJ, Mulamalla S, Swenson-Fields KI. Why kidneys fail in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:556-66.
  76. Chebib FT, Torres VE. Assessing Risk of Rapid Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Special Considerations for Disease-Modifying Therapy. *Am J Kidney Dis.* 2021;78:282-292.
  77. Bell PE, Hossack KF, Gabow PA, et al. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1988; 34:683.
  78. 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.
  79. Eccer T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:194.
  80. Zeier M, Geberth S, Schmidt KG, et al. Elevated blood pressure profile and left ventricular mass in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1451.
  81. Almeida EA, Oliveira EI, Lopes JA, et al. Tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular function in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:587.
  82. Barrett BJ, Foley R, Morgan J, et al. Differences in hormonal and renal vascular responses between normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and unaffected family members. *Kidney Int* 1994; 46:1118.
  83. Graham PC, Lindop GB. The anatomy of the renin-secreting cell in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1988; 33:1084.
  84. Torres VE, Donovan KA, Scicli G, et al. Synthesis of renin by tubulocystic epithelium in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992; 42:364.
  85. Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM, et al. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1990; 38:1177.
  86. Danielsen H, Pedersen EB, Nielsen AH, et al. Expansion of extracellular volume in early polycystic kidney disease. *Acta Med Scand* 1986; 219:399.
  87. Torres VE, King BF, Chapman AB, et al. Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:112.
  88. de Almeida EA, de Oliveira EI, Lopes JA, et al. Ambulatory blood pressure measurement in young normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Rev Port Cardiol* 2007; 26:235.
  89. Li Kam Wa TC, Macnicol AM, Watson ML. Ambulatory blood pressure in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2075.
  90. Rahbari-Oskoui FF, Miskulin DC, Hogan MC, et al. Short-term reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Blood Press Monit* 2011; 16:47.
  91. Covic A, Mititiuc I, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. The reproducibility of the circadian BP rhythm in treated hypertensive patients with polycystic kidney disease and mild chronic renal impairment - a prospective ABPM study. *J Nephrol* 2002; 15:497.
  92. Valero FA, Martinez-Vea A, Bardají A, et al. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in

- normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1020.
93. Seeman T, Dusek J, Vondrichová H, et al. Ambulatory blood pressure correlates with renal volume and number of renal cysts in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Blood Press Monit* 2003; 8:107.
  94. Ecder T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM, et al. Progress in blood pressure control in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:266.
  95. Orskov B, Christensen KB, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Low birth weight is associated with earlier onset of end-stage renal disease in Danish patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 81:919.
  96. Clark LA, Whitmire S, Patton S, et al. Cost-effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers as first-line treatment in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Med Econ* 2017; 20:715.
  97. Patch C, Charlton J, Roderick PJ, Gulliford MC. Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a population based study. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:856.
  98. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014; 371:2255.
  99. Schrier R, McFann K, Johnson A, et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1733.
  100. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014; 371:2267.
  101. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67:265.
  102. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:1349.
  103. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:2037.
  104. Ecder T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM, et al. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2001; 21:98.
  105. Chapman AB, Gabow PA, Schrier RW. Reversible renal failure associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1991; 115:769.
  106. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 1993;22:513-9.
  107. Grampas SA, Chandhoke PS, Fan J, et al. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36:53-7
  108. Zeier M, Fehrenbach P, Geberth S, et al. Renal histology in polycystic kidney disease with incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 1992; 42:1259.
  109. Contreras G, Mercado A, Pardo V, Vaamonde CA. Nephrotic syndrome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1354.
  110. Jouret F., Lhommel R., Beguin C., et al. Positron-emission computed tomography in cyst infection diagnosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6:1644-1650.
  111. Jouret F., Lhommel R., Devuyst O., et al. Diagnosis of cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: Attributes and limitations of the current modalities. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27:3746-3751.
  112. Sallée M, Rafat C, Zahar JR, et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1183.
  113. Hwang JH, Park HC, Jeong JC, et al. Chronic asymptomatic pyuria precedes overt urinary tract infection and deterioration of renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol* 2013; 14:1.
  114. Alam A., Perrone R.D. Managing cyst infections in ADPKD: An old problem looking for new answers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1154-1155.
  115. Bae KT, Sun H, Lee J.G., et al. Novel methodology to evaluate renal cysts in polycystic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2014; 39: 210-217
  116. Desouza RM, Prachalias A, Srinivasan P, et al. Differentiation between infection in kidney and liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease: use of PET-CT in diagnosis and to guide management. *Transplant Proc* 2009; 41:1942.
  117. Migali G, Annet L, Lonneux M, Devuyst O. Renal cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:404. 15. Lantinga MA, Drenth JP, Gevers TJ. Diagnostic criteria in renal and hepatic cyst infection. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:744.
  118. Sklar AH, Caruana RJ, Lammers JE, Strauser GD. Renal infections in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1987; 10:81.
  119. Chapman AB, Thickman D, Gabow PA. Percutaneous cyst puncture in the treatment of cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1990; 16:252.

120. Bennett WM, Elzinga L, Pulliam JP, et al. Cyst fluid antibiotic concentrations in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1985; 6:400.
121. Elzinga LW, Golper TA, Rashad AL, et al. Trimethoprim Sulfamethoxazole in cyst fluid from autosomal dominant polycystic kidneys. *Kidney Int* 1987; 32:884.
122. Schwab SJ, Weaver ME. Penetration of trimethoprim and sulfamethoxazole into cysts in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1986; 7:434.
123. Elzinga LW, Golper TA, Rashad AL, et al. Ciprofloxacin activity in cyst fluid from polycystic kidneys. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:844.
124. Hiyama L, Tang A, Miller LG. Levofloxacin penetration into a renal cyst in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:e9.
125. Schwab SJ, Bander SJ, Klahr S. Renal infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med* 1987; 82:714.
126. Rizk D, Chapman AB. Cystic and inherited kidney diseases. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1305.
127. Gabow PA, Bennett WM. Renal manifestations: complication management and long-term outcome of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 1991; 11:643.
128. Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:140.
129. Ubara Y, Katori H, Tagami T, et al. Transcatheter renal arterial embolization therapy on a patient with polycystic kidney disease on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:926.
130. Milutinovic J, Fialkow PJ, Agodoa LY, et al. Clinical manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease in patients older than 50 years. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:237.
131. Dedi R, Bhandari S, Turney JH, et al. Lesson of the week: Causes of haematuria in adult polycystic kidney disease. *BMJ* 2001; 323:386.
132. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:269.
133. Sanchis IM, Shukoor S, Irazabal MV, et al. Presymptomatic Screening for Intracranial Aneurysms in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14:1151.
134. Cagnazzo F, Gambacciani C, Morganti R et al. Intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence, risk of rupture, and management. A systematic review. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159: 811–821

135. Etmnan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol* 2016; 12:699.
136. Thompson BG, Brown RD Jr, Amin-Hanjani S, et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46:2368.
137. Graf S, Schischma A, Eberhardt KE, et al. Intracranial aneurysms and dolichoectasia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:819.
138. Fick GM, Gabow PA. Hereditary and acquired cystic disease of the kidney. *Kidney Int* 1994; 46:951.
139. Huston J 3rd, Torres VE, Sullivan PP, et al. Value of magnetic resonance angiography for the detection of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1871.
140. Chauveau D, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1994; 45:1140.
141. Belz MM, Hughes RL, Kaehny WD, et al. Familial clustering of ruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:770.
142. Lee VW, Dexter MA, Mai J et al. KHA-CARI Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Guideline: management of intracranial aneurysms. *Semin Nephrol* 2015; 35: 612–617.e20
143. Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1992; 327:916.
144. Gibbs GF, Huston J 3rd, Qian Q, et al. Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65:1621.
145. Wiebers DO, Torres VE. Screening for unruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1992; 327:953.
146. Williams LN, Brown RD, Jr. Management of unruptured intracranial aneurysms. *Neurol Clin Pract* 2013; 3: 99-108
147. Schrier RW, Belz MM, Johnson AM et al. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: a prospective ten-year follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1023-1028
148. Alehan FK, Gürakan B, Ağildere M. Familial arachnoid cysts in association with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatrics* 2002; 110:e13.
149. Wijdicks EF, Torres VE, Schievink WI. Chronic subdural hematoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:40.
150. Abderrahim E, Hedri H, Lâabidi J, et al. Chronic subdural haematoma and autosomal polycystic kidney disease: report of two new cases. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9:331.
151. Schievink WI, Torres VE. Spinal meningeal diverticula in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 1997; 349:1223.
152. Driscoll JA, Bhalla S, Liapis H, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease is associated with an increased prevalence of radiographic bronchiectasis. *Chest* 2008; 133:1181.
153. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2019; 393:919–35,
154. Judge PK, Harper CHS, Storey BC, et al. Biliary tract and liver complications in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28:2738–48
155. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of cystic liver diseases. *J Hepatol*. 2022;77:1083-1108
156. Gevers TJ, Drenth JP. Diagnosis and management of polycystic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 101–108 52.
157. Pirson Y. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 173–180
158. Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM et al. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 2223–2230
159. Luciano RL, Dahl NK. Extra-renal manifestations of ADPKD: considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 247–254
160. Hogan MC, Masyuk TV, Page L, et al. Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: results after 2 years. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27:3532–9.
161. Neijenhuis MK, Gevers TJG, Nevens F, et al. Somatostatin analogues improve health-related quality of life in polycystic liver disease: a pooled analysis of two randomized, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42:591–8.
162. Drenth JPH, Chrispijn M, Nagorney DM, Kamath PS, Torres VE. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology*. 2010; 52:2223–30, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24036>. 86.
163. Ecker T. Cardiovascular Complications in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Current Hypertension Reviews*, 2013, 9, 2-11
164. Fick GM, Gabow PA. Hereditary and acquired cystic disease of the kidney. *Kidney Int* 1994; 46:951.
165. Leier CV, Baker PB, Kilman JW, Wooley CF. Cardiovascular abnormalities associated with adult polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1984; 100:683.

166. Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, et al. Echocardiographic findings in autosomal dominant 4. polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1988; 319:907.
167. Timio M, Monarca C, Pede S, et al. The spectrum of cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease: a 10-year follow-up in a five-generation kindred. *Clin Nephrol* 1992; 37:245.
168. Lumiaho A, Ikäheimo R, Miettinen R, et al. Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:1208.
169. Itty CT, Farshid A, Talaulikar G. Spontaneous coronary artery dissection in a woman with polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:518.
170. Basile C, Lucarelli K, Langialonga T. Spontaneous coronary artery dissection: One more extrarenal manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease? *J Nephrol* 2009; 22:414.
171. Qian Q, Hartman RP, King BF, Torres VE. Increased occurrence of pericardial effusion in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1223.
172. Chebib FT, Hogan MC, El-Zoghby ZM, et al. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Patients May Be Predisposed to Various Cardiomyopathies. *Kidney Int Rep* 2017; 2:913.
173. Yu TM, Chuang YW, Yu MC, et al. New-onset Atrial Fibrillation is Associated With Polycystic Kidney Disease: A Nationwide Population-based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e2623.
174. Gabow PA, Iklé DW, Holmes JH. Polycystic kidney disease: prospective analysis of nonazotemic patients and family members. *Ann Intern Med* 1984; 101:238.
175. Sharp CK, Zeligman BE, Johnson AM, et al. Evaluation of colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease without end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:863.
176. Morris-Stiff G, Coles G, Moore R, et al. Abdominal wall hernia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Br J Surg* 1997; 84:615.
177. Modi KB, Grant AC, Garret A, Rodger RS. Indirect inguinal hernia in CAPD patients with polycystic kidney disease. *Adv Perit Dial* 1989; 5:84.
178. Kumar S, Adeva M, King BF, et al. Duodenal diverticulosis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:3576.
179. Torra R, Nicolau C, Badenas C, et al. Abdominal aortic aneurysms and autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:2483.
180. Norby SM, Torres VE. Complications of autosomal dominant polycystic kidney disease in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2000; 13: 30-35
181. Lu W, Peissel B, Babakhanlou H, et al. Perinatal lethality with kidney and pancreas defects in mice with a targeted PKD1 mutation. *Nat Genet* 1997; 17:179.
182. Kim I, Ding T, Fu Y, et al. Conditional mutation of PKD2 causes cystogenesis and upregulates beta-catenin. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2556.
183. Kim JA, Blumenfeld JD, Chhabra S, et al. Pancreatic Cysts in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Prevalence and Association with PKD2 Gene Mutations. *Radiology* 2016; 280:762.
184. Sato Y, Mukai M, Sasaki M, et al. Intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas associated with polycystic liver and kidney disease. *Pathol Int* 2009; 59:201.
185. Alpern MB, Dorfman RE, Gross BH, et al. Seminal vesicle cysts: association with adult polycystic kidney disease. *Radiology* 1991; 180:79.
186. Danaci M, Akpolat T, Baştemiz M, et al. The prevalence of seminal vesicle cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2825.
187. Torra R, Sarquella J, Calabia J, et al. Prevalence of cysts in seminal tract and abnormal semen parameters in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:790.
188. Li Vecchi M, Cianfrone P, Damiano R, Fuiano G. Infertility in adults with polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:190.
189. Okada H, Fujioka H, Tatsumi N, et al. Assisted reproduction for infertile patients with 9 + 0 immotile spermatozoa associated with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Reprod* 1999; 14:110.
190. Fang S, Baker HW. Male infertility and adult polycystic kidney disease are associated with necrospemia. *Fertil Steril* 2003; 79:643.
191. Stamm ER, Townsend RR, Johnson AM, et al. Frequency of ovarian cysts in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:120.
192. Heinonen PK, Vuento M, Maunola M, Ala-Houhala I. Ovarian manifestations in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:504.
193. Yu TM, Chuang YW, Yu MC, et al. Risk of cancer in patients with polycystic kidney disease: a propensity-score matched analysis of a nationwide, population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2016; 17:1419.
194. Wetmore JB, Calvet JP, Yu AS, et al. Polycystic kidney disease and cancer after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:2335.
195. Irazabal MV, Abebe KZ, Bae KT, et al. Prognostic enrichment design in clinical trials for autosomal dominant polycystic kidney disease: the HALT-PKD clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32:1857.
196. Tomson CRV, Cheung AK, Mann JFE et al. Management of Blood Pressure in Patients With Chronic Kidney Disease Not Receiving Dialysis: Synopsis of the 2021 KDIGO Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2021;174:1270-1281
197. Garofalo C, Borrelli S, Provenzano M, et al. Dietary salt restriction in chronic kidney disease: a meta-

- analysis of randomized clinical trials. *Nutrients*. 2018;10:732.
198. Committee on the Consequences of Sodium Reduction in Populations. *Sodium Intake in Populations: Assessment of Evidence*. Washington, DC: Institute of Medicine. The National Academies Press; 2013.
  199. He J, Mills KT, Appel LJ, et al. Urinary sodium and potassium excretion and CKD progression. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1202-1212.
  200. Chapman AB, Torres VE, Perrone RD, et al. The HALT polycystic kidney disease trials: design and implementation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:102.
  201. Torres VE, Abebe KZ, Schrier RW, et al. Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2017;91:493-500.
  202. Kramers BJ, Koorevaar IW, Drenth JPH, et al. Salt, but not protein intake, is associated with accelerated disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2020;98:989-998.
  203. Sans-Atxer L, Torra R, Fernandez-Llama P. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Clin Kidney J*. 2013;6:457-463.
  204. Barash I, Ponda MP, Goldfarb DS, Skolnik EY. A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:693.
  205. Rangan GK, Wong ATY, Munt A, et al. Prescribed water intake in autosomal dominant polycystic kidney disease. *NEJM Evidence* 2022; 1(1); DOI: 10.1056/EVIDoa2100021.
  206. Bankir L, Guerrot D, Bichet DG. Vaptans or voluntary increased hydration to protect the kidney: how do they compare? *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38:562-574.
  207. Warner G, Hein KZ, Nin V, et al. Food restriction ameliorates the development of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1437-1447.
  208. Kipp KR, Rezaei M, Lin L, Dewey EC, Weimbs T. A mild reduction of food intake slows disease progression in an orthologous mouse model of polycystic kidney disease. *Am J Renal Physiol*. 2016;310(8):F726-F731.
  209. Torres JA, Kruger SL, Broderick C, et al. Ketosis ameliorates renal cyst growth in polycystic kidney disease. *Cell Metab*. 2019;30:1007-1023.e5.
  210. Hopp K, Catenacci VA, Dwivedi N, et al. Weight loss and cystic disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *iScience*. 2022;25:103697.
  211. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2499.
  212. Testa F, Marchio M, D'Amico R, et al. GREASE II. A phase II randomized, 12-month, parallel-group, superiority study to evaluate the efficacy of a modified Atkins diet in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *PharmaNutrition*. 2020;13:100206.
  213. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:550-562.
  214. Nowak KL, You Z, Gitomer B, et al. Overweight and obesity are predictors of progression in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:571-578.
  215. Nowak KL, Murray K, You Z, et al. Pain and obesity in autosomal dominant polycystic kidney disease: a post hoc analysis of the Halt Progression of Polycystic Kidney Disease (HALT-PKD) studies. *Kidney Med*. 2021;3:536-545.e1.
  216. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138.
  217. Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T, Christensen M, Reif G, Grantham JJ. The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2723-2729.
  218. Meca R, Balbo BE, Ormanji MS, et al. Caffeine accelerates cystic kidney disease in a Pkd1-deficient mouse model. *Cell Physiol Biochem*. 2019;52:1061-1074.
  219. McKenzie KA, El Ters M, Torres VE, et al. Relationship between caffeine intake and autosomal dominant polycystic kidney disease progression: a retrospective analysis using the CRISP cohort. *BMC Nephrol*. 2018;19:378.
  220. Girardat-Rotar L, Puhon MA, Braun J, Serra AL. Long-term effect of coffee consumption on autosomal dominant polycystic kidneys disease progression: results from the Suisse ADPKD, a prospective longitudinal cohort study. *J Nephrol*. 2018;31:87-94.
  221. Tomobe K, Philbrick D, Aukema HM, et al. Early dietary protein restriction slows disease progression and lengthens survival in mice with polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 1994;5(6):1355-1360.
  222. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5:2037-2047.
  223. Pickel L, Iliuta IA, Scholey J, Pei Y, Sung HK. Dietary interventions in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Nutr*. 2021;13:652-666.
  224. Chebib FT, Torres VE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:792-810.
  225. Chebib FT, Torres VE. Recent advances in the management of autosomal dominant polycystic kidney

- disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1765-1776.
226. Siener R. Dietary treatment of metabolic acidosis in chronic kidney disease. *Nutrients*. 2018;10:512.
  227. Taylor JM, Hamilton-Reeves JM, Sullivan DK, et al. Diet and polycystic kidney disease: a pilot intervention study. *Clin Nutr*. 2017;36:458-466.
  228. Kim HW, Park JT, Yoo TH, et al. Urinary potassium excretion and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:330-340.
  229. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:160.
  230. Bae KT, Sun H, Lee JG, et al. Novel methodology to evaluate renal cysts in polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2014; 39:210.
  231. Imaging classification of ADPKD: A simple model for selecting patients for clinical trials. <http://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754> (Último acceso 26 de abril de 2023).
  232. Clasificación por Imágenes de la Clínica Mayo: <https://www.pgrad.ar/cicm> (Último acceso 26 de abril de 2023)
  233. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003; 64:1035.
  234. Fick-Brosnahan GM, Belz MM, McFann KK, et al. Relationship between renal volume growth and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: a longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1127.
  235. King BF, Torres VE, Brummer ME, et al. Magnetic resonance measurements of renal blood flow as a marker of disease severity in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64:2214.
  236. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 354:2122.
  237. O'Neill WC, Robbin ML, Bae KT, et al. Sonographic assessment of the severity and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: the Consortium of Renal Imaging Studies in Polycystic Kidney Disease (CRISP). *Am J Kidney Dis* 2005; 46:1058.
  238. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Rousseau A, et al. The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:942.
  239. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-2418.
  240. Torres VE. Pro: Tolvaptan delays the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34:30.
  241. Blair HA, Keating GM. Tolvaptan: a review in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Drugs*. 2015;75(15):1797–806.
  242. Blair HA. Tolvaptan: A Review in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Drugs*. 2019 Feb;79:303-313
  243. Reif GA, Yamaguchi T, Nivens E, et al. Tolvaptan inhibits ERK dependent cell proliferation, Cl(-) secretion, and in vitro cyst growth of human ADPKD cells stimulated by vasopressin. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;301:F1005–13.
  244. Meijer E, Gansevoort RT, de Jong PE, et al. Therapeutic potential of vasopressin V2 receptor antagonist in a mouse model for autosomal dominant polycystic kidney disease: optimal timing and dosing of the drug. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2445–53.
  245. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2499.
  246. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367:2407.
  247. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in Later- Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1930.
  248. Mekahli D, Guay-Woodford LM, Cadnapaphornchai MA, et al. Tolvaptan for Children and Adolescents with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18:36-46.
  249. Heida JE, Gansevoort RT, Torres VE, et al. The Effect of Tolvaptan on BP in Polycystic Kidney Disease: A Post Hoc Analysis of the TEMPO 3:4 Trial. *J Am Soc Nephrol* 2021.
  250. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et al. Effect of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease by CKD stage: results from the TEMPO 3:4 trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:803-811.
  251. Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, et al. A Practical Guide for Treatment of Rapidly Progressive ADPKD with Tolvaptan. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29:2458.
  252. Edwards ME, Chebib FT, Irazabal MV, et al. Long-Term Administration of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13:1153.
  253. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32:1262.

254. Müller RU, Messchendorp AL, Birn H, et al. An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International. 2022. 25;37:825-839.
255. Song SH, Oh TR, Choi HS, et al. Hyperuricemia is a risk factor for the progression to end-stage renal disease in minimal change disease. *Kidney Res Clin Pract* 2021;40:411-418.
256. Waheed Y, Yang F, Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Korean J Intern Med* 2021;36:1281-1293.
257. Kim Y, Han S. Recent updates in therapeutic approach using tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Korean J Intern Med*. 2023. En prensa. DOI: 10.3904/kjim.2022.376

# Efecto de los iSGLT2 sobre la presión arterial, el daño vascular, la enfermedad renal y el riesgo cardiovascular asociado

Sociedad Argentina de Nefrología

## **Autores:**

Luciana González Paganti (SAN)

Cristina Faingold (SAD)

Paula Pérez Terns (SAC)

José Alfie (SAHA)

## **Coordinación general:**

*Felipe Inserra*

## **Coordinadores por Sociedades:**

*Ezequiel Forte (SAC)*

*Alicia Elbert (SAD)*

*Gabriel Waisman (SAHA)*

*Carlos Castellaro (SAN)*

## Toma de Posición



Efecto de los iSGLT2 sobre la presión arterial, el daño vascular, la enfermedad renal y el riesgo cardiovascular asociado

### Coordinación general: Felipe Inserra

Coordinadores por Sociedades:  
Ezequiel Forte (SAC), Alicia Elbert (SAD) Gabriel Waisman (SAHA) y Carlos Castellaro (SAN)

### Introducción:

Un nuevo y sorprendente paradigma se ha conformado con la llegada de las "gliflozinas". Más allá de su acción anti-hiperglucémica, estos fármacos han impactado centralmente la terapéutica de las alteraciones cardio-vásculo-reno-metabólicas responsables de las enfermedades más prevalentes que abordamos en la práctica clínica. Los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2) ayudan a controlar y reducir la progresión del daño de órgano blanco.

Las evidencias experimentales y clínicas que confirman las acciones protectoras cardíacas, renales y vasculares han sido abrumadoras en los últimos años. También han surgido, otros beneficios inesperados de estas drogas para entidades clínicas diversas. Los mecanismos de acción aún no están totalmente dilucidados, aunque rápidamente se ha ido sumando mayor comprensión al tema.

En la búsqueda de fármacos que mejoren el control glucémico sin incrementar el riesgo cardiovascular, este grupo farmacológico, ha superado ampliamente su expectativa inicial. En prácticamente todos los órganos estudiados, se ha mostrado protección. Eso solo puede entenderse si aceptamos que estas drogas tienen como efecto principal la protección del funcionamiento celular y de la integridad de diversos tejidos que constituyen los órganos. Inclusive se está pensando seriamente, en base a evidencias experimentales, en prevención primaria de varias enfermedades frecuentes.

En esta Toma de Posición, cuatro de las Sociedades Médicas vinculadas con estas temáticas se han puesto de acuerdo en plasmar el conocimiento de este esperanzador fenómeno generado por más de 7500 publicaciones aparecidas en los últimos diez años sobre el beneficio de las "gliflozinas". Decidimos revisar de manera rigurosa las evidencias experimentales y los múltiples trabajos controlados que muestran sus efectos metabólicos, vasculares, cardíacos, renales y también celulares, incluyendo aspectos no resueltos y advertencias sobre las precauciones en su uso.

Un coordinador general y uno por cada sociedad, junto diez referentes y un revisor externo por cada una de ellas, un total de 50 profesionales, se ocuparán de responder las 10 preguntas acordadas sobre los aspectos centrales de estas drogas.

**Pregunta 1:** ¿Cuáles son los mecanismos metabólicos propuestos para la protección vascular, renal y del daño cardiovascular asociado a la enfermedad renal crónica de los iSGLT2?

*Autores: Luciana González Paganti (SAN); Cristina Faingold (SAD); Paula Pérez Terns (SAC); José Alfie (SAHA)*

Los iSGLT2 ejercen efectos protectores cardiorrenales a través de una serie de mecanismos posibles. Actúan inicialmente en el riñón, en el túbulo contorneado proximal (TCP), donde inhiben un 30-50% de la reabsorción de glucosa y de sodio, reduciendo así los niveles de glucosa plasmática. Sin embargo, la protección cardiorrenal podría responder a mecanismos pleiotrópicos, independiente de los beneficios metabólicos en la diabetes mellitus (DM), ya que la mejoría clínica ocurre tanto en personas con DM y enfermedad renal crónica (ERC) estadios 3 y 4, donde tienen un menor efecto glucosúrico, así como en personas sin DM.

**Reducción de la hiperfiltración glomerular e inhibición de la secreción de renina.** El efecto sobre la reabsorción de los iSGLT2 en TCP genera un incremento de la llegada de sodio a la mácula densa, restaurando el mecanismo alterado de retroalimentación túbulo glomerular. Como consecuencia, revierte el tono de la arteriola aferente de vasodilatación a vasoconstricción<sup>1</sup>. La mayor llegada de sodio a la mácula densa también inhibe la secreción de renina por las células yuxtglomerulares adyacentes<sup>2</sup>, lo cual dilata la arteriola eferente. La combinación de vasoconstricción aferente con dilatación eferente reduce la presión intraglomerular y la hiperfiltración.

**Activación de señales de privación de energía celular y autofagia e inhibición de mecanismos inflamatorios.** Los iSGLT2 bloquean la reabsorción de glucosa desde el lado luminal de las células del TCP renal, con reducción de la glucosa intracelular disminuyendo la absorción de glucosa hacia la sangre por parte de los GLUT2. A nivel cardíaco, los GLUT1 y GLUT4 que contienen los miocitos pueden bloquearse por interacción directa intracelular de los iSGLT2, contribuyendo a una menor entrada de glucosa a la célula. La caída de glucosa intracelular activa a la AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase), la cual fosforila las proteínas que inhiben la señalización de mTORC1 (mammalian target of rapamycin 1). Actuando a semejanza de la privación energética, los iSGLT2 activan las SIRT6 (sirtuinas) y el PGC1- $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor y coactivator 1- $\alpha$ ), y estimulan así la autofagia mejorando el funcionamiento celular, como se verá más adelante<sup>3</sup>.

**El aumento de eritropoyetina** por la iSGLT2 es un marcador de la activación de las vías de señalización de privación de nutrientes. Alternativamente, la interacción directa de los iSGLT2 con SIRT1 (sirtuin1), participa de la activación del HIF-2 $\alpha$  (hipoxia inducible factor-2 $\alpha$ ), contribuyendo al aumento en la producción de eritropoyetina. En promedio el hematocrito aumenta entre 2 y 4%, y varía de manera inversa con el grado de disfunción renal. El aumento del hematocrito contrarresta la contracción de volumen plasmático inicial derivada de la diuresis osmótica y la natriuresis<sup>4</sup>.

**Se postula que los iSGLT2 modifican la programación celular**, desde el programa de defensa propio de la DM, hacia el programa de latencia que remeda al estado de hibernación, en el cual el organismo almacena combustible, inhibe la tasa metabólica y

reduce la secreción de insulina. La disminución de la insulinemia junto con el aumento del glucagón, activan la lipólisis, oxidación de ácidos grasos, aumentando la producción de cuerpos cetónicos. Los cuerpos cetónicos son un *supercombustible* que genera ATP de manera más eficiente que la glucosa o los ácidos grasos libres, lo cual representa un cambio fundamental del metabolismo energético de los tejidos, incluyendo al corazón y los riñones disfuncionales<sup>5</sup>.

Entre los mediadores del programa de latencia se encuentran el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) 21, la activación de FOXO 1 (Forkhead box protein O1), AMPK y el gen supresor de tumores p53. Este último promueve la detención del ciclo celular, reprime la transcripción de GLUT1 y GLUT4, disminuye la glucólisis, promueve la gluconeogénesis y activa la autofagia. El p53 es cofactor de PGC-1 $\alpha$  (Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  co-activator 1  $\alpha$ ) en la activación de PPAR- $\gamma$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$ ). La activación de los PPAR- $\alpha$  induce la autofagia y la expresión de FGF21<sup>3</sup>.

**Inhibición de la actividad del intercambiador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> (NHE) en los cardiomiocitos.** La activación del intercambiador NHE conduce a la sobrecarga de Ca intracelular promoviendo el desarrollo de hipertrofia cardíaca, fibrosis, y disfunción contráctil. A pesar de que los SGLT2 no son detectables en cardiomiocitos, su inhibición reduce la actividad del cotransportador NHE tipo 1 en cardiomiocitos humanos en grado comparable al cariporide, contribuyendo a su mecanismo cardioprotector<sup>6</sup>.

**Reducción del estrés oxidativo, inflamación y fibrosis.** Los iSGLT2 disminuyen los marcadores inflamatorios circulantes y su expresión en tejidos. El aumento de la proporción intracelular AMP/ATP, activa la señalización de AMPK/NOS y aumenta el ON. La activación de AMPK favorece la actividad de la NOS e inhibe la activación de Rac1 y la translocación a la membrana de Rac1 y p47phox, disminuyendo la actividad de NADPH oxidasa y la producción de superóxido, atenuando la inflamación. Todo ello aumenta la biodisponibilidad de tetrahidrobiopterina, cofactor clave para el acoplamiento de NOS. La hiperglucemia estimula la señalización TGF- $\beta$ /Smad y la inhibición de la actividad de AMPK $\alpha$ , y aumenta en la secreción de colágeno por los fibroblastos, lo cual es revertido por los iSGLT2. Los iSGLT2 disminuyen el número de células M1 proinflamatorias y aumentan las M2, con acción antiinflamatoria<sup>7,8</sup>.

**Inhibición del sistema nervioso simpático.** Hay una clara inhibición del mismo que podría ser mediado por la disminución de insulinemia y aumento de cuerpos cetónicos<sup>9</sup>.

**Disminución de la presión arterial (PA).** El efecto en la PA puede atribuirse a natriuresis o a leve disminución de peso. Los efectos pleiotrópicos sobre la actividad neurohormonal, la rigidez arterial, y la función endotelial podrían contribuir<sup>10,11</sup>. Los iSGLT2 mejoran la rigidez arterial, reducen la actividad del sistema simpático que aumenta debido a la hiperglucemia y la hiperinsulinemia, mejoran el ritmo circadiano y la variabilidad de la PA, suprimen el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), reducen el estrés oxidativo y mejoran la disfunción endotelial. La disminución de la PA reportada por los trabajos controlados randomizados, como en los de la vida real, fue entre 3-5 mmHg en la PA sistólica y de ~ 2 mmHg en la PA diastólica. Se debe tener en cuenta que, con los tratamientos antihipertensivos basales, la mayoría de los pacientes estaban con valores normales de PA al ingreso a los estudios, además no todos los pacientes eran hipertensos.

## Referencias

1. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, Fagan NM, Woerle HJ, Johansen OE, Broedl UC, von Eynatten M. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014 Feb 4;129(5):587-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
2. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, Lee EM, Yoo YH, Kim JW, Ahn YB, Kim ES, Moon SD, Kim MJ, Ko SH. Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, on Renal Renin-Angiotensin System in an Animal Model of Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2016 Nov 1;11(11):e0165703. doi: 10.1371/journal.pone.0165703.
3. Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation*. 2022 Nov;146(18):1383-1405. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732.
4. Theofilis P, Oikonomou E, Tsioufis K, Tousoulis D. Diabetes Mellitus and Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiologic Mechanisms, and the Role of SGLT2 Inhibitors. *Life (Basel)*. 2023 Feb 10;13(2):497. doi: 10.3390/life13020497.
5. Kondo, H.; Akoumianakis, I.; Badi, I.; Akawi, N.; Kotanidis, C.P.; Polkinghorne, M.; Stadiotti, I.; Sommariva, E.; Antonopoulos, A.S.; Carena, M.C.; et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: Clinical implications. *Eur. HeartJ*. 2021, 42, 4947–4960
6. Avogaro A, Fadini GP, Del Prato S. Reinterpreting Cardiorenal Protection of Renal Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors via Cellular Life History Programming. *Diabetes Care*. 2020 Mar;43(3):501-507. doi: 10.2337/dc19-1410.
7. Tuttle KR. Digging deep into cells to find mechanisms of kidney protection by SGLT2inhibitors. *J Clin Invest*. 2023 Mar 1;133(5):e167700. doi: 10.1172/JCI167700.
8. Briasoulis A, Al Dhaybi O, Bakris GL. SGLT2 Inhibitors and Mechanisms of Hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2018 Jan 19;20(1):1. doi: 10.1007/s11886-018-0943-5.
9. Kim HK, Ishizawa R, Fukazawa A, Wang Z, Bezan Petric U, Hu MC, Smith SA, Mizuno M, Vongpatanasin W. Dapagliflozin Attenuates Sympathetic and Pressor Responses to Stress in Young Prehypertensive Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension*. 2022 Aug;79(8):1824-1834.
10. Adam CA, Anghel R, Marcu DTM, Mitu O, Roca M, Mitu F. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Arterial Stiffness and Vascular Aging-What Do We Know So Far? (A Narrative Review). *Life (Basel)*. 2022 May 27;12(6):803. doi: 10.3390/life12060803.
11. Trum M, Riechel J, Lebek S, Pabel S, Sossalla ST, Hirt S, Arzt M, Maier LS, Wagner S. Empagliflozin inhibits Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger activity in human atrial cardiomyocytes. *ESC Heart Fail*. 2020 Dec;7(6):4429-4437. doi: 10.1002/ehf2.13024.

**Pregunta 2:** ¿Que mecanismos de protección vascular de los iSGLT-2 tienen evidencia experimental?

**Autores:** Ezequiel J. Zaidel (SAC), Ernesto A. Aiello (SAHA), Diego H. Rigo (SAN) y Pablo Arias (SAD)

Se ha realizado una revisión de la bibliografía existente sobre protección vascular de los iSGLT2. Los resultados fueron agrupados en función del lecho vascular evaluado y las acciones farmacológicas a nivel endotelial y del músculo liso. También, se evaluaron los efectos indirectos y potenciales efectos directos.

**Efectos en la vasculatura arterial sistémica:** Empagliflozina demostró reducción de la presión diastólica en modelos murinos<sup>1,2</sup>, mediante vasodilatación (reducción de las concentraciones de sodio y calcio intracelular en las células musculares lisas vasculares)<sup>3</sup>, reducción de la disfunción endotelial, incremento de óxido nítrico (ON), reducción del estrés oxidativo e inflamación<sup>4</sup> y la consecuente mejoría en la rigidez arterial<sup>5</sup>.

**Efectos en la aterosclerosis:** Los iSGLT2 presentarían efectos anti-aterogénicos, principalmente mediando vías de señalización de los macrófagos-células espumosas. Las acciones anti-ateroscleróticas clínicas son descritas en otra pregunta.

**Efectos de iSGLT-2 en microvasculatura renal:** Incrementa la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), con reducción de la fibrosis intersticial<sup>6</sup>.

**Efectos en la hipertensión pulmonar:** Se observó una reducción de las presiones pulmonares, así como remodelado vascular positivo y efectos benéficos en el ventrículo derecho<sup>7,8</sup>.

**Acciones farmacológicas a nivel vascular de los iSGLT2:** Una revisión sistemática de estudios preclínicos<sup>9</sup> publicados, halló 18 estudios de modelos animales y 9 estudios *in vitro*. Los mismos sugieren que los iSGLT2 provocan beneficios cardiovasculares "off-target" al modular la activación de células endoteliales (CE) vasculares y mejorar la disfunción endotelial. Los estudios *ex vivo* e *in vitro* respaldan un posible efecto de clase de los iSGLT-2. Se han observado también efectos antiinflamatorios vasculares independientes de su efecto hipoglucemiante. Dicho metaanálisis no dilucida entre un efecto directo a nivel endotelial o del músculo liso, o si los efectos son secundarios. Otro estudio realizado en células de cordón umbilical humanas *ex vivo* confirmó un efecto sobre CE<sup>10</sup>, que podría suponer: que existan SGLT2 en las CE humanas, o que los iSGLT2 se unan a otros sitios celulares, o ambas. En función de ello, una de las posibles dianas evaluadas es el intercambiador sodio/hidrógeno (NHE), implicado en la patogénesis de diversas enfermedades cardiovasculares. La inhibición del NHE por iSGLT2 podría ser protectora en diversas patologías cardiovasculares.

Se ha demostrado vasodilatación de arterias coronarias de corazón aislado luego de 30 minutos de tratamiento con empagliflozina y canagliflozina<sup>11</sup>. Dado que el bloqueo del NHE endotelial, con el antagonista específico cariporide, revierte el aumento del calcio intracelular, la expresión reducida de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y la producción reducida de ON de CE, la vasodilatación coronaria inducida por los iSGLT2 podría estar relacionada con el bloqueo del NHE. Otros estudios mostraron que los

iSGLT2 inhiben NHE con el consecuente incremento de ON. A nivel renal, se observó un efecto en los NHE3 directamente a nivel tubular<sup>12,13</sup>.

### **Presencia de SGLT2 a nivel vascular y potenciales efectos directos**

Diversos investigadores han propuesto que los beneficios observados en los ensayos clínicos podrían atribuirse a efectos directos. En dicho sentido, una revisión sistemática publicada recientemente<sup>14</sup> resume la existencia de SGLT2 en diferentes células vasculares: La expresión de SGLT2 se detecta en cultivos de CE humanas de cordón umbilical, de aorta, y de arteria coronaria humana. Los transportadores parecen funcionales<sup>15,16</sup>. En modelos animales se detectó SGLT2 funcional en endotelio coronario, periférico y aórtico<sup>17,18</sup>.

En las células del músculo liso vascular murinas<sup>19</sup> y humanas<sup>20</sup> también se comprobó la presencia de SGLT2

Interpretación de los resultados: Los iSGLT2 producen protección vascular.

-El grado de certeza acerca de sus efectos indirectos es elevado en cuanto a los efectos vasodilatadores, antiinflamatorios, reducción de radicales libres, y rigidez vascular. La inhibición del SGLT2 a nivel renal, con la consecuente natriuresis y glucosuria, provocaría activación de diferentes vías relacionadas a la protección celular, y uno de los mediadores potenciales es el intercambiador sodio-protón (NHE).

-Los beneficios vasculares de los iSGLT2 se observaron en diferentes lechos (periférico, renal, coronario, aorta, y pulmonar) y con todos los iSGLT2 (efecto de clase).

-En los últimos años se incrementó la evidencia acerca de los efectos directos en las células endoteliales y del músculo liso vascular de diferentes órganos. Sin embargo, su papel en la enfermedad vascular no está del todo dilucidada.

### **Referencias:**

1. Dimitriadis GK, Nasiri-Ansari N, Agrogiannis G, et al. Empagliflozin improves primary haemodynamic parameters and attenuates the development of atherosclerosis in high fat diet fed APOE knockout mice. *Mol Cell Endocrinol.* 2019;494:110487. doi:10.1016/j.mce.2019.110487
2. Younis F, Leor J, Abassi Z, et al. Beneficial Effect of the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin on Glucose Homeostasis and Cardiovascular Parameters in the Cohen Rosenthal Diabetic Hypertensive (CRDH) Rat. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23(4):358-371. doi:10.1177/1074248418763808
3. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces blood pressure and body weight while preserving kidney function. *Kidney Int.* 2014;85(4):962-71. doi: 10.1038/ki.2013.380. PMID: 24172600.
4. Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index, and increases natriuresis in healthy sprague-dawley rats. A cardiovascular magnetic resonance study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):6. doi: 10.1186/s12933-016-0498-x. PMID: 28086762.

5. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: A state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108-2117. doi:10.1007/s00125-018-4690-1. PMID: 30039203.
6. Zhang Y, Nakano D, Guan Y, et al. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice. *Kidney Int*. 2018;94(3):524-535. doi:10.1016/j.kint.2018.05.002
7. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, et al. Empagliflozin Effects on Pulmonary Artery Pressure in Patients With Heart Failure: Results From the EMBRACE-HF Trial. *Circulation*. 2021;143(17):1673-1686. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052503
8. Chowdhury B, Luu AZ, Luu VZ, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces mortality and prevents progression in experimental pulmonary hypertension. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;524(1):50-56. doi:10.1016/j.bbrc.2020.01.015
9. Alshnbari AS, Millar SA, O'Sullivan SE, Idris I. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Endothelial Function: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Diabetes Ther*. 2020;11(9):1947-1963. doi:10.1007/s13300-020-00885-z
10. Mone P, Varzideh F, Jankauskas SS, et al. SGLT2 Inhibition via Empagliflozin Improves Endothelial Function and Reduces Mitochondrial Oxidative Stress: Insights From Frail Hypertensive and Diabetic Patients. *Hypertension*. 2022;79(8):1633- 1643. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19586
11. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, Jancev M, Hollmann MW, Weber NC, Coronel R, Zuurbier CJ (2018) Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na(+)/H(+) exchanger, lowering of cytosolic Na(+) and vasodilation. *Diabetologia* 61(3):722– 726.
12. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur J Pharmacol*. 2013;715(1- 3):246-255. doi:10.1016/j.ejphar.2013.06.020
13. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017;60(2):215-225. doi:10.1007/s00125-016-4159-3
14. Durante W, Behnammanesh G, Peyton KJ. Effects of Sodium-Glucose Co- Transporter 2 Inhibitors on Vascular Cell Function and Arterial Remodeling. *Int J MolSci*. 2021;22(16):8786. Published 2021 Aug 16. doi:10.3390/ijms22168786
15. Juni RP, Al-Shama R, Kuster DWD, et al. Empagliflozin restores chronic kidney disease-induced impairment of endothelial regulation of cardiomyocyte relaxation and contraction. *Kidney Int*. 2021;99(5):1088-1101. doi:10.1016/j.kint.2020.12.013
16. Ortega R, Collado A, Selles F, et al. SGLT-2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibition Reduces Ang II (Angiotensin II)-Induced Dissecting Abdominal Aortic Aneurysm in ApoE (Apolipoprotein E) Knockout Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(8):1614-1628. doi:10.1161/ATVBAHA.119.312659
17. Khemais-Benkhiat S, Belcastro E, Idris-Khodja N, et al. Angiotensin II-induced redox-sensitive SGLT1 and 2 expression promotes high glucose-induced endothelial cell senescence. *J Cell Mol Med*. 2020;24(3):2109-2122. doi:10.1111/jcmm.14233
18. El-Daly M, Pulakazhi Venu VK, Saifeddine M, et al. Hyperglycaemic impairment of PAR2-mediated vasodilation: Prevention by inhibition of aortic endothelial sodium-

glucose-co-Transporter-2 and minimizing oxidative stress. *Vascul Pharmacol.* 2018;109:56-71.  
doi:10.1016/j.vph.2018.06.006

19. Sukhanov S, Higashi Y, Yoshida T, et al. The SGLT2 inhibitor Empagliflozin attenuates interleukin-17A-induced human aortic smooth muscle cell proliferation and migration by targeting TRAF3IP2/ROS/NLRP3/Caspase-1-dependent IL-1 $\beta$  and IL-18 secretion. *Cell Signal.* 2021;77:109825. doi:10.1016/j.cellsig.2020.109825
20. Takahashi H, Nomiya T, Terawaki Y, et al. Combined treatment with DPP-4 inhibitor linagliptin and SGLT2 inhibitor empagliflozin attenuates neointima formation after vascular injury in diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;18:100640. Published 2019 Apr 19. doi:10.1016/j.bbrep.2019.100640

**Pregunta 3:** ¿Que mecanismos de protección renal de los iSGLT-2 tienen evidencia experimental?

**Autores:** *Joaquín González (SAD), Carlos Buso (SAC), Luis María Pupi (SAHA) y Marcelo Orías (SAN)*

En condiciones normales, la glucosuria es nula debido a la acción de los SGLT, cuyo mecanismo de acción es captar glucosa y sodio del extracelular y liberarlos en el intracelular, en proporción 1:1. Existen transportadores SGLT1 y SGLT2. Los SGLT-2 se ubican en el segmento S1 del TCP, y son responsables de aproximadamente el 90% de la reabsorción renal de glucosa. Mientras que los SGLT-1, se ubican más distales en el segmento S2/S3 del TCP, y reabsorben ~ del 10% restante de la glucosa filtrada<sup>1</sup>

A mayores niveles glucémicos, aumenta la cantidad de glucosa filtrada, y consecuentemente la tasa de reabsorción aumenta progresivamente hasta un cierto punto conocido como capacidad máxima de reabsorción de glucosa (T<sub>máx</sub>). En la DM, se da una respuesta adaptativa, incrementándose la T<sub>máx</sub> como consecuencia de la estimulación del SGLT2, que aumentan su expresión más de tres veces, por tanto aumenta la capacidad renal de reabsorción de sodio y glucosa<sup>2,3</sup>.

En el aparato yuxtaglomerular, las células de la mácula densa liberan ATP al intersticio de manera proporcional a la concentración de ClNa. La adenosina derivada del ATP es mediador de la regulación de la retroalimentación tubuloglomerular. La reducción del sodio en el túbulo contorneado distal (TCD) producida por el aumento de SGLT2 en pacientes con DM reduce la liberación de adenosina y consecuentemente se dilata la arteriola aferente, aumentando la presión intraglomerular y generándose hiperfiltración. Los iSGLT2 al aumentar la llegada de sodio al TCD reducen la liberación de adenosina, se contrae la arteriola aferente y de esta manera se corrige la hiperfiltración<sup>4</sup>. Así, el aumento de aporte de sodio al TCD, consecuencia del bloqueo SGLT2, contrarresta la hiperfiltración y la hipertensión glomerular características de la DM<sup>5</sup>. El bloqueo SGLT-2 produce vasoconstricción aferente con disminución de la presión intraglomerular y caída del filtrado glomerular (FG) de 4-6 ml/min/1,73m<sup>2</sup><sup>6</sup>. Debemos destacar que a pesar de la caída inicial del FG los fenómenos hemodinámicos resultan en disminución en la albuminuria y una atenuación en la progresión de la enfermedad renal en el seguimiento según se verá más adelante.

Los iSGLT2 poseen efecto uricosúrico a través de su acción sobre la isoforma b del transportador SLC2A9<sup>7</sup>. Además, los iSGLT2 favorecen la uricosuria por aumento de la expresión de GLUT9 y por efectos indirectos en la acción de URAT1<sup>8</sup>.

En humanos se ha demostrado la presencia de SGLT1 en la mácula densa. En modelos animales el aumento del aporte de glucosa tubular es censado por SGLT1 el cual aumenta la expresión de NOS1, incrementando el ON, provocando así la dilatación de la arteriola aferente<sup>9</sup>.

La reducción en el FG también reduce el transporte tubular y la consecuente demanda metabólica, lo que permite mejorar la oxigenación cortical renal. A su vez, el bloqueo SGLT2, desplaza la reabsorción de sodio y glucosa a la médula renal, lo cual induce aumento del consumo de oxígeno medular, favoreciendo la liberación del factor inducible por hipoxia (HIF-1 y HIF-2) que provocan el aumento de la eritropoyetina, lo cual mejora la oxigenación cortical y también del resto de los tejidos<sup>10</sup>.

En orina de modelos murinos con DM, se observa un índice lactato/piruvato, que refleja un aumento de glucólisis mitocondrial especialmente a nivel del TCP. Esto revierte con el uso de iSGLT2, dado que favorecen una distribución más uniforme de la carga metabólica entre corteza y médula renal<sup>11</sup>.

En animales diabéticos, se pierde el balance entre los procesos de fisión y fusión mitocondrial que se asocian a alteraciones en la función de las mitocondrias. El proceso suele llevar a la pérdida de integridad de la membrana de la organela y fragmentación mitocondrial. Los procesos de fusión mitocondrial dependen de la Mitofusina 1 o 2, de una proteína llamada Opa1, de la generación de ROS y de TGF- $\beta$ , los cuales modifican su expresión en DM condicionando apoptosis celular. Estudios con diferentes iSGLT2 han mostrado restaurar la expresión de estos mediadores disminuyendo el proceso de apoptosis celular<sup>12</sup>.

La menor reabsorción de sodio y glucosa por iSGLT2 en el TCP, reduce la actividad ATPasa y la conversión de ATP a ADP. Como vimos hay menores concentraciones de glucosa intracelular que activan la AMPK, que fosforila las proteínas reguladoras que inhiben la señalización de mTORC1. La supresión de mTORC1 reduce la expresión de mediadores inflamatorios, la glucólisis y consecuentemente la injuria renal<sup>13</sup>.

### Referencias;

1. Alicia Elbert -Diabetes y Riñón, enfoque transdisciplinario – Cap 9- pag 205-209- Ediciones Journal. 2022)
2. Vlotides G, Mertens PR. Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1272–6
3. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018 Jul;94(1):26-39.
4. Vallon V, Schroth J, Satriano J, et al. Adenosine A1 receptors determine glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early streptozotocin diabetes mellitus. *Nephron Physiol* 2009; 111:30–38.
5. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, et al. Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2014;129:587-597.
6. Meraz-Muñoz, AY, Weinstein J; Wald R. eGFR Decline after SGLT2 Inhibitor Initiation: The Tortoise and the Hare Reimagined. *Kidney360*. 2021;2:1042-1047.

7. Hussain M, Elahi A, Hussain A, Iqbal J, Akhtar L, Majid A. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Attenuates Serum Uric Acid (SUA) Level in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2021 Jun 17;2021:9973862.
8. Novikov A, Fu Y, Huang W, Freeman B, Patel R, et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019 Jan 1;316(1):F173-F185.
9. Zhang J, Wei J, Jiang S, Xu L, Wang L, et al. Macula densa SGLT1-NOS1-tubuloglomerular feedback pathway, a new mechanism for glomerular hyperfiltration during hyperglycemia. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30:578–593
10. Adam CA, Anghel R, Marcu DTM, Mitu O, Roca M, Mitu F. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Arterial Stiffness and Vascular Aging-What Do We Know So Far? (A Narrative Review). *Life (Basel).* 2022;12(6):803.
11. Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29:190-198.
12. Mima A. Mitochondria-targeted drugs for diabetic kidney disease. *Heliyon.* 2022 Feb 3;8(2):e08878.
13. Tuttle KR. Digging deep into cells to find mechanisms of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *J Clin Invest* 2023;133(5):e167700.

**Pregunta 4:** ¿Que mecanismos de protección cardiovascular con los iSGLT-2 tienen evidencia experimental?

*Autores: Nicolás Renna (SAHA), Enrique Fairman (SAC) y Carlos Castellaro (SAN)*

La evidencia del beneficio de los iSGLT2 en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección reducida o preservada y con o sin DM es definitiva. La pregunta es a través de que mecanismos se produce este beneficio. En otras secciones se han planteado mecanismos a nivel vascular, renal y sistémico, por lo que aquí nos centraremos específicamente en efectos cardíacos.

### **Remodelado Ventricular**

Los iSGLT2 favorecen el remodelado ventricular en pacientes con IC. Entre los pacientes con DM con disfunción sistólica el estudio SUGAR DM<sup>1</sup> demostró reducción de volúmenes ventriculares, medidos por resonancia magnética cardíaca. El estudio EMPA TROPISM<sup>2</sup> demostró también por resonancia cardíaca que empagliflozina reduce volúmenes y masa ventricular en pacientes con deterioro de la función ventricular sin DM.

### **Inhibición del Intercambiador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>**

La evidencia de la acción descrita de iSGLT2 sobre el intercambiador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>, no es homogénea. La inhibición del mencionado intercambiador reduciría los efectos tóxicos intracelulares que puede producir el exceso de Na<sup>+</sup> a nivel intracelular del cardiomiocito y a la vez contribuye a disminuir la concentración intracelular de Ca<sup>++</sup> a dicho nivel. Si bien el efecto sobre NHE1 ha sido descrito, existen dudas sobre cuál es la real importancia que tienen los iSGLT2 sobre este mecanismo<sup>3</sup>.

### **Producción de Cuerpos Cetónicos**

El efecto glucosúrico de los iSGLT2 simula un estado de inanición en el organismo que provoca lipólisis y producción de cuerpos cetónicos, que sirven también como fuente

energética. Se ha postulado que el aumento de los cuerpos cetónicos podría ser responsable del beneficio de las gliflozinas<sup>2</sup>. Sin embargo, la producción de cuerpos cetónicos se encuentra de por sí incrementada en el contexto de la IC; por lo que es dudosa la trascendencia clínica de este efecto, que no ha podido ser demostrado en estudios experimentales<sup>2</sup>.

### **Fagocitosis Autofagia y degradación lisosomal**

No es claro el mecanismo preciso, pero los iSGLT2 provocan a través de la estimulación de sensores de privación nutricional (fundamentalmente SIRT) el estímulo de la autofagia. Estos efectos descritos con más detalle en otra pregunta, contribuye a preservar la integridad celular, evitar la apoptosis, aumentar los efectos antioxidantes y antiinflamatorios y también es una fuente energética. Algunos autores jerarquizan a este mecanismo como decisivo para los efectos cardíacos de las gliflozinas<sup>2</sup>.

### **Disminución de la grasa epicárdica**

Especialmente en el paciente con IC con fracción de eyección preservada, el aumento de la grasa epicárdica produce efectos perjudiciales, debido a una restricción en el llenado, pero también a los efectos inflamatorios de esta grasa. La grasa epicárdica es responsable de la producción de citoquinas inflamatorias, aldosterona y neprilisina, todas responsables de la progresión de la enfermedad. La disminución de la grasa epicárdica generada por las gliflozinas sería otro mecanismo que explica el beneficio de estas drogas<sup>2</sup>.

### **Otros efectos**

El efecto natriurético provoca retroalimentación tubuloglomerular al aumentar el suministro de sodio a la mácula densa en el aparato yuxtaglomerular, lo que lleva a la vasoconstricción de la arteriola renal aferente y disminución de la presión intraglomerular con la consiguiente reducción de la hiperfiltración glomerular. La secreción de renina con el tratamiento con iSGLT2 debe inhibirse mediante el aumento de la reabsorción de Na<sup>+</sup>, pero podría estimularse mediante la reducción de la PA y los volúmenes de fluidos corporales. iSGLT2 reducen las especies reactivas del oxígeno vasculares, la inflamación<sup>3</sup> y mejora la biodisponibilidad del ON<sup>4</sup> y, en consecuencia, la función endotelial y la rigidez arterial<sup>5,6</sup>. Todo ello podría reducir la PA. A través de NHE1, los iSGLT2 pueden causar vasodilatación y aumentar el ON<sup>7</sup>. Es probable que estos efectos endoteliales de iSGLT2 contribuyan a la protección contra el daño orgánico.

### **Referencias**

1. Lee M, Jhund P, Petrie M, Sattar N. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation* 2021; 143:516–525
2. Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation* 2022 146:1383-1405.
3. Yaribeygi H, Butler AE, Atkin SL, Katsiki N, Sahebkar A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: Possible molecular pathways. *J Cell Physiol.* 2018; 234:223–230

4. Li CY, Wang LX, Dong SS, Hong Y, Zhou XH, et al. Phlorizin exerts direct protective effects on Palmitic Acid (PA)-induced endothelial dysfunction by activating the PI3K/AKT/eNOS signaling pathway and increasing the levels of Nitric Oxide (NO). *Med Sci Monit Basic Res.* 2018; 24:1–9
5. Aroor AR, Das NA, Carpenter AJ, Habibi J, Jia G, et al.. Glycemic control by the SGLT2 inhibitor empagliflozin decreases aortic stiffness, renal resistivity index and kidney injury. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17:108.
6. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13:28.
7. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger, lowering of cytosolic Na<sup>+</sup> and vasodilation. *Diabetologia.* 2018; 61:722– 726.

**Pregunta 5:** ¿Que mecanismos de protección vascular con los iSGLT-2 tienen evidencia clínica? ¿Qué eventos vasculares reducen?

**Autores:** Alejandro De Cerchio (SAHA), Gustavo Lavenia (SAN), Fabiana Vázquez (SAD) y Ezequiel Forte (SAC)

La evidencia clínica de protección vascular de los iSGLT-2 se centran sobre 3 mecanismos que se asocian con lesión: 1- Reducción de la presión arterial (PA), 2- Mejoría de la función endotelial y 3- Reducción de la rigidez arterial

**Efectos sobre la presión arterial:** La reducción de la PA es uno de los efectos clínicos más estudiado de los iSGLT-2. En el ensayo EMPA-REG OUTCOME se observó una reducción de 2-3 mmHg en la PA sistólica en el grupo de empagliflozina<sup>1</sup>. Asimismo, el estudio CANVAS la terapia con canagliflozina disminuyó la PA sistólica y diastólica en 3,9 mmHg y 1,4 mmHg respectivamente<sup>2</sup>. En otros estudios clínicos dapagliflozina y ertugliflozina también redujeron la PA entre 2 y 5 mmHg<sup>3</sup>. Asimismo, en el estudio EMPA-REG BP empagliflozina a dosis de 10 y 25 mg/día redujo la PA sistólica media ambulatoria de 24 horas en 3,4 y 4,2 mmHg respectivamente y la PA diastólica y en 1,4y 1,7 mmHg respectivamente<sup>4</sup>.

**Efectos sobre la función endotelial:** La disfunción endotelial se ve exacerbada por trastornos metabólicos y está involucrada en la fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares. En el estudio DEFENCE se observó que la dapagliflozina mejoró la función endotelial (vasodilatación mediada por flujo) en pacientes con DM2 y mal control metabólico posiblemente como consecuencia de una mejora en el estrés oxidativo<sup>5</sup>. A su vez, un tratamiento agudo con dapagliflozina mejoró significativamente la función endotelial, la rigidez arterial y el índice de resistencia renal independiente de los cambios en la PA y ocurre en presencia de natriuresis estable, lo que sugiere un efecto beneficioso rápido y directo sobre la vasculatura<sup>6</sup>. En pacientes con DM2 y ECV establecida los efectos de empagliflozina sobre la función endotelial se evaluaron mediante el índice de tonometría arterial periférica de hiperemia reactiva, en el estudio EMBLEM, observándose una mejoría en la PA y en la tonometría arterial periférica<sup>7</sup>.

**Reducción de la rigidez arterial:** La velocidad de onda de pulso (VOP) es el estándar de oro para evaluar rigidez vascular. El impacto sobre la rigidez arterial de los iSGLT2 puede estar mediado, por lo menos parcialmente, por la reducción de la PA sistólica, parámetro que modifica el resultado<sup>8</sup>. Algunos trabajos randomizados que han evaluado el efecto sobre la rigidez vascular, no tuvieron el poder estadístico necesario para confirmar esta hipótesis. A pesar de ello una reciente revisión evidenció que reducen la presión de pulso (PP) y la VOP, aunque no alcanzan significancia estadística probablemente debido al tamaño reducido de la muestra y el corto seguimiento<sup>9</sup>. El efecto sobre la pared vascular podría estar mediado por la acción que estos fármacos ejercen sobre la inflamación, estrés oxidativo y depósitos de productos finales de la glicación. Estos mecanismos serían responsables de una parte del beneficio obtenido, que sería independiente del descenso de la PA<sup>10</sup>.

### ¿Qué eventos vasculares reducen?

Como ya se refirió, los iSGLT-2 han mostrado en ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y estudios de vida real<sup>11</sup> reducir el compuesto de internaciones hospitalarias por IC y mortalidad cardiovascular en pacientes con IC y/o DM, así como enlentecer la progresión a ERC en pacientes con y sin DM y/o ERC. El efecto sobre la ECV aterosclerótica es más heterogéneo. Empagliflozina demostró reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACE3), mortalidad CV y por todas las causas en prevención secundaria, canagliflozina reducción de MACE3, pero no de mortalidad CV en prevención primaria y secundaria, dapagliflozina no ha mostrado reducción de MACE3 ni de mortalidad CV en prevención primaria pero sí en pacientes con ECV establecida<sup>12</sup>. Ninguno ha demostrado beneficios específicos sobre infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Sin embargo, algunos estudios preclínicos<sup>13</sup> y estudios clínicos casos control y de cohorte<sup>14</sup> parecen mostrar una menor incidencia de demencia vascular en personas con DM tratados con iSGLT2 comparados con placebo.

### Referencias:

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117–28.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644–57.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347–57.
4. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):420–8.
5. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Ikehara K, Kanda E, Uchino H, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Jul 6;16(1):84.
6. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin

- acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Oct 23;16(1):138.
7. Tanaka A, Shimabukuro M, Machii N, Teragawa H, Okada Y, Shima KR, et al. Effect of Empagliflozin on Endothelial Function in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: Results from the Multicenter, Randomized, Placebo- Controlled, Double-Blind EMBLEM Trial. *Diabetes Care*. 2019 Sep 12;42(10):e159–61. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.012.
  8. Patoulias D, Papadopoulos C, Stavropoulos K, Zografou I, Doumas M, Karagiannis A. Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(4):562–71. doi: 10.1111/jch.13831.
  9. Bosch A, Ott C, Jung S, Striepe K, Karg MV, Kannenkeril D, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):44. doi: 10.1186/s12933-019-0839-8.
  10. Kosiborod M, Cavender M, Fu A et al. . Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017 Jul 18;136(3):249-259.
  11. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23, 3651. <https://doi.org/10.3390/ijms23073651>
  12. Rizzo MR, Di Meo I, Politto R et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: focus of iSGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacol Res* 2022; Feb;176:106062. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106062.
  13. Wu CY, Iskander C, Wang C, et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors with time to dementia: A population-based Cohort Study. *Diabetes Care* 2023; 46(2): 297-304.

**Pregunta 6:** ¿Que mecanismos de protección renal con los iSGLT-2 tienen evidencia clínica? ¿Qué eventos renales reducen?

**Autores:** Florencia Aranguren (SAD), Diego Márquez (SAHA), Ramiro Sánchez (SAC) y Hernán Trimarchi (SAN)

### **Mecanismos de protección renal de los iSGLT2**

Según ya se describió, los iSGLT2 logran detener el círculo vicioso de daño renal autoperpetuado, disminuyendo la hipertensión intraglomerular, la desdiferenciación podocitaria, la apoptosis tubular y la activación local y a distancia de las vías inflamatorias<sup>1</sup>.

En la pregunta 3, se describen los mecanismos que median esta protección. La reversión de la hiperfiltración en la práctica clínica se suele acompañar de menor albuminuria. Los cambios de la hemodinamia renal suelen traer aparejado una caída inicial del FG, que en la mayoría de los casos es menor al 10% y en raras ocasiones es

mayor del 30%. Lejos de ser un efecto deletéreo o peligroso, esta caída del FG, que tiene lugar generalmente en las primeras 4 semanas del inicio del tratamiento, indica beneficio, ya que al disminuir, los iSGLT2 la hipertensión glomerular, la hiperfiltración compensatoria responsable de la injuria en las unidades nefronales funcionantes se reduce, y así el riesgo de progresión<sup>1,2</sup>.

Además de los mecanismos comentados, otro factor determinante en la protección renal como resultado de la inhibición de la reabsorción de glucosa a través del TCP es la atenuación del estrés oxidativo, de las vías inflamatorias y de fibrosis tubular que desencadena la alta carga de glucosa al ingresar a las células tubulares<sup>3</sup>. Existen además beneficios antiinflamatorios derivados del cambio del sustrato energético, mediante la disminución de la adiposidad órgano específica y también la disminución del ácido úrico, secundaria a la uricosuria<sup>4</sup>.

La inhibición SGLT2 también mejora la oxigenación del TCP debido al menor transporte de solutos y consecuentemente menor consumo de oxígeno y menor hipoxia. El aumento compensatorio de la reabsorción de solutos en la nefrona distal conduce a hipoxia y liberación del HIF con el consiguiente aumento de la eritropoyetina y del hematocrito. Vimos también como varias líneas de investigación asocian estos procesos con el aumento de la autofagia como mecanismo de protección<sup>2</sup>.

También se han descrito modificaciones a nivel de genes relacionados con la inflamación y la fibrosis celular, lo que prueba que los iSGLT2 indirectamente son capaces de generar cambios a nivel epigenético<sup>2,5</sup>.

Describiremos los resultados de los estudios randomizados y doble ciego realizados, que tuvieron objetivo primario los eventos renales. Ver cuadro 1

Cuadro 1

	PUNTO PRIMARIO COMPUESTO RENAL/CV *	COMPUESTO RENAL#	ERC Avanzada ‡
CREDESCENCE <sup>6</sup>	HR 0,70; IC 95% 0.59 – 0.82 P = 0.00001	HR 0,66; IC 95% 0.53 – 0.81 P<0.001	HR 0,68; IC 95% 0.54 – 0,86 P = 0.002
DAPA-CKD <sup>7</sup>	HR 0,61; IC 95% 0.51 – 0.72 P<0.001	HR 0,56; IC 95% 0.45 – 0.68 P<0.001	
*EMPA-KIDNEY <sup>8</sup>	HR 0,72; IC 95% 0.64–0.82 P<0.001		HR 0,71; IC 95% 0,62–0,81

\* Falla renal, duplicación de creatinina, muerte renal o CV

# Falla renal, duplicación de creatinina, muerte de causa renal

‡ Ingreso a diálisis o trasplante

El estudio CREDESCENCE con canagliflozina demostró una reducción en el riesgo de falla renal y de los eventos CV (se verán en el próximo punto) en pacientes con ERC establecida. Se incluyeron pacientes con un FG entre 30 y 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y albuminuria entre 300 y 5000 mg/g, que estuvieran bajo tratamiento con inhibidores del SRAA. El estudio fue interrumpido prematuramente por haber alcanzado los objetivos de eficacia antes de lo previsto, ya que demostró una reducción del riesgo relativo del

30% para el compuesto primario renal-CV. La reducción del evento compuesto renal fue del 34 % y la de ingreso a diálisis o trasplante renal del 32 %. Además, se observó una reducción de MACE compuesto CV del 20% y de la hospitalización por IC del 39%<sup>6</sup>.

Por su parte, el estudio DAPA-CKD<sup>7</sup> con objetivo primario renal incluyó pacientes con ERC de base y consolidó la evidencia de protección renal en esta población. En este caso cabe resaltar que se incluyeron pacientes con y sin DM2 (32.5%). El promedio de TFGe fue de  $43 \pm 12$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; el estudio incluyó pacientes con una TFGe < 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y una RAC entre 200 a 5000 y extendió los beneficios renales de la dapagliflozina a pacientes con ERC avanzada ya que fueron incluidos pacientes con TFGe > de 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los resultados mostraron beneficios renales estadísticamente significativos independientemente de la presencia de DM2, ampliando la protección renal a otras etiologías como glomerulopatías, nefropatía isquémica o hipertensiva. Como se ve en la tabla, el objetivo primario compuesto renal CV se redujo un 39% con el uso de dapagliflozina, mientras que el compuesto renal disminuyó un 44%.

El estudio EMPA-KIDNEY incluyó 6609 pacientes con ERC con y sin DM, con una TFGe entre 45 y 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con una albuminuria  $\geq 200$  mg/g o bien una TFGe entre 20 y 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sin albuminuria. El promedio de TFGe en la población del estudio fue más baja que en el anterior  $37 \pm 14$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Al igual que en el estudio DAPA-CKD, no fueron incluidos pacientes con diabetes tipo 1, poliquistosis y con tratamientos inmunológicos, aunque a diferencia que en el estudio DAPA-CKD se incluyeron pacientes con dosis medias de corticoides. El objetivo primario fue un compuesto definido como enfermedad renal avanzada, una TFGe < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en forma sostenida, o una disminución  $\geq 40\%$  del filtrado de base, o la muerte renal o CV. El resultado del objetivo primario evidenció una reducción del 28% (HR, 0.72; IC 95% 0.64 - 0.82; P<0.001) que se mantuvo independientemente de la presencia de DM o no DM<sup>8</sup>.

Ambos estudios tuvieron como objetivo secundario eventos cardiovasculares y a diferencia de lo encontrado en el estudio DAPA-CKD, en el estudio EMPA-KIDNEY no se vio reducción significativa de estos eventos, probablemente por tratarse de poblaciones distintas, dado que los pacientes de este último tenían TFGe más bajas y menor albuminuria. La próxima pregunta mostrará más detalles.

Cabe destacar los beneficios consistentes de protección renal con estas drogas también en pacientes sin DM, dependientes de mecanismos beneficiosos no asociados a glucosuria, para pacientes con ERC asociada a patologías que presenten hiperfiltración, hipertensión glomerular y/o albuminuria.

En resumen, los inhibidores de SGLT2 evidenciaron consistencia en los resultados de nefroprotección en pacientes con y sin DM.

## Referencias:

1. Tejedor, A., The heart and kidney in diabetes: Heart and kidney in diabetes]. Hipertens Riesgo Vasc, 2020. 37(2): 64-71.
2. Cherney, D.Z., M. Kanbay, and J.A. Lovshin, Renal physiology of glucose handling and therapeutic implications. Nephrol Dial Transplant, 2020. 35(Suppl 1): i3-i12.

3. Yaribeygi, H., et al., Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: Possible molecular pathways. *J Cell Physiol*, 2018. 234(1): 223-230.
4. Kidokoro, K., et al., Evaluation of Glomerular Hemodynamic Function by Empagliflozin in Diabetic Mice Using In Vivo Imaging. *Circulation*, 2019. 140(4): 303-315.
5. van Raalte, D.H. and P. Bjornstad, Role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition to mitigate diabetic kidney disease risk in type 1 diabetes. *Nephrol Dial Transplant*, 2020. 35(Suppl 1): i24-i32.
6. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*, 2019. 380(24):2295-2306.
7. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, et al., Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383:1436-1446
8. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group: Herrington W, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117-127.

**Pregunta 7:** ¿Que mecanismos de protección cardiovascular con los iSGLT-2 tienen evidencia clínica en pacientes con enfermedad renal crónica? ¿Qué eventos cardíacos reducen?

Autores: Daniel Piskorz (SAHA), Leonardo Sivak (SAN), Diego Wappner (SAD) y Hugo Sanabria (SAC)

Existe una fuerte relación entre el daño renal y la enfermedad CV en las enfermedades cardiometabólicas<sup>1</sup>. Entre los potenciales mecanismos de beneficio de los iSGLT2, se mencionan sus efectos sobre las cargas hemodinámicas, tanto pre como poscarga, producto de sus efectos natriuréticos, diuresis osmótica, descenso de la PA mejoría de la función endotelial y la rigidez arterial<sup>2</sup>.

Como se verá en el punto siguiente, se sugieren beneficios sobre el metabolismo y la bioenergética cardíaca, desviando el metabolismo hacia la oxidación de cuerpos cetónicos. Otros mecanismos podrían ser la inhibición del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , con reducción del calcio miocitario y mejoría de la función contráctil y mitocondrial, reducción de la producción de citoquinas inflamatorias, y reducción del tejido adiposo epicárdico y el remodelado reverso del corazón<sup>3,4</sup>.

### ¿Qué eventos cardíacos reducen los iSGLT2?

La corrección de los factores clásicos de riesgo CV como la hipertensión, DM y dislipidemia no ha neutralizado el impacto que la ERC tiene sobre el riesgo cardiovascular. Tres grandes ensayos de resultados cardiovasculares (CREDENCE, DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY), aportaron amplia evidencia sobre los beneficios de los iSGLT-2 en la población de pacientes con ERC con y sin DM<sup>5,6</sup>. Estos estudios incluyeron pacientes con distintos niveles de tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y albuminuria. En la evaluación de los puntos finales primarios, se observó una reducción significativa en el punto final primario compuesto (disminución sostenida en la TFGe, enfermedad renal terminal o muerte por causas renales o CV). Con relación a los puntos finales cardiovasculares secundarios, se observó en su conjunto una

reducción del resultado compuesto de muerte cardiovascular o internación por IC, con excepción de EMPA-KIDNEY, que no mostró un efecto estadísticamente significativo sobre la hospitalización por IC o muerte CV (4,0% frente a 4,6%) o muerte por cualquier causa (4,5% frente a 5,1%).

La reducción del riesgo relativo para el resultado compuesto primario y secundario en esta población de pacientes fue consistente en participantes con DM y en los que no tenían DM, así como también a distintos niveles de TFGe.

Los puntos finales primarios y secundarios en individuos con ERC con y sin DM, están sintetizados en el Cuadro 1

Cuadro 1

	PUNTO FINAL PRIMARIO COMPUESTO	HOSPITALIZACIÓN POR IC O MUERTE CARDIOVASCULAR	MUERTE POR CUALQUIER CAUSA
CREDENCE <sup>7,8</sup>	HR 0,70; IC 95% 0.59 – 0.82	HR 0,69; IC 95% 0.57 – 0.83	HR 0,83; IC 95% 0.68 – 1,02 (no evaluado formalmente)
DAPA-CKD <sup>9</sup>	HR 0,61; IC 95% 0.51 – 0.72	HR 0,71; IC 95% 0.55 – 0.92	HR 0,69; IC 95% 0.53 – 0.88
*EMPA-KIDNEY <sup>10</sup>	HR 0,72; IC 95% 0.64–0.82	HR 0,83; IC 95% 0,87–1,07	HR 0,87; IC 95% 0,7–1,08

**ISGLT2 en ERC con IC:** Los beneficios de los iSGLT-2 en la población de pacientes con IC, tanto con fracción de eyección disminuida como preservada fueron consistentes en el subgrupo de pacientes con ERC<sup>11,12</sup>. Se observó una reducción de muerte CV o empeoramiento de IC en el subgrupo de pacientes con ERC, tanto en los ensayos clínicos que evaluaron empagliflozina como dapagliflozina, con una aparente atenuación en la caída del riesgo cuando las TFGe son más bajas (Cuadro 2).

De igual forma el beneficio de los iSGLT-2 fue consistente a través de subgrupos con diferentes niveles de albuminuria con una mayor reducción absoluta de eventos en los pacientes con mayor albuminuria respecto a aquellos con niveles normales<sup>13</sup>. Estos beneficios CV se extendieron en pacientes con IC independientemente de la presencia de DM.

Muerte CV o empeoramiento de IC: los puntos finales se muestran en el Cuadro 2

Cuadro 2

	FG > 60 ml/min	FG < 60 ml/min	P INTERACCIÓN
DAPA HF <sup>14</sup>	HR 0,77; IC 95% 0.64 – 0.93	HR 0,71; IC 95% 0.59 – 0.86	NS
DELIVER <sup>15</sup>	HR 0,84; IC 95% 0.70 – 1.0	<u>FG 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</u> HR 0,68; IC 95% 0.54 – 0.87 <u>FG &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>:</u> HR 0,93; IC 95% 0.76 – 1.14	NS
EMPEROR REDUCED <sup>16</sup>	HR 0.67; IC 95% 0.55–0.83	HR 0,83; IC 95% 0,69 – 1,00	— NS

EMPEROR PRESERVED <sup>17</sup>	HR 0.81 IC 95% 0.65– 1.00	HR 0,78; IC 95% 0,66–0,91	NS
------------------------------------	------------------------------	------------------------------	----

Un metaanálisis y meta regresión reciente sobre evaluación de los factores que influyen en la mejoría de la IC de los pacientes tratados con iSGLT2 se comprobó que, de los parámetros clínicos evaluados como potenciales responsables, el único que se asoció de manera significativa fue la estabilización, durante el tiempo de tratamiento, en la declinación de la función renal; por cada 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de conservación de la TFG se redujo 14% el riesgo de episodios de IC, comparado con placebo<sup>18</sup>.

### Bibliografía:

1. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2001; 134(8): 629 - 636. Doi: 10.7326/0003-4819-134-8- 200104170-00007.
2. Rosano G, Quek D, Martínez F. Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Recent Data and Implications for Practice. *Card Fail Rev.* 2020; 6: e31. Doi:10.15420/cfr.2020.23.
3. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: The DAPA-LVH trial. *Eur Heart J.* 2020; 41: 3421 - 3432. Doi:10.1093 / eurheartj / ehaa419.
4. Nesti L, Pugliese NR, Sciuto P, Trico D, Dardano A, Baldi S, Pinnola S, Fabiani I, DiBello V, Natali A. Effect of empagliflozin on left ventricular contractility and peak oxygen uptake in subjects with type 2 diabetes without heart disease: results of the EMPA-HEART trial. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 181.
5. Solomon J, Festa MC, Chatzizisis YS, Samanta R, Suri RS, Mavrakanas TA. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with chronic kidney disease. *Pharmacol Ther.* 2023 Feb; 242:108330. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108330. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36513134.
6. Nuffield Population Health Department Renal Study Group; SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on renal outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* November 19, 2022; 400 (10365):1788-1801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8. Epub 2022 Nov 6. PMID: 36351458; PMID: PMC7613836
7. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CRENDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380:2295-306.
8. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, Oshima M, Agarwal R, Bakris G, et al.; CRENDENCE Study Investigators. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function: A secondary analysis of the CRENDENCE randomized trial. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(5):1128-39.
9. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020; 383:1436-46
10. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388:117-127, DOI: 10.1056/NEJMoa2204233
11. Mc Causland, F. R., Claggett, B. L., Vaduganathan, M et al. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER. Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*, 8 (1), 56–65. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.4210>.

12. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation*. 2021;143(4):298-309. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391.
13. Ferreira JP, Zannad F, Butler J, et al. Association of Empagliflozin Treatment With Albuminuria Levels in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of EMPEROR-Pooled. *JAMA Cardiol*. 2022;7(11):1148–1159. doi:10.1001/jamacardio.2022.2924.
14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
15. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089- 1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286
16. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190
17. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038
18. Keidai Y, Yoshiji S, Hasebe M, Minamino H, Murakami T, Tanaka D, et al. Stabilization of kidney function and reduction in heart failure events with sodium- glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2023 May 22. doi: 10.1111/dom.15122.

**Pregunta 8:** ¿Qué otras acciones sobre vías celulares y mitocondriales contribuyen a la protección tisular de los iSGLT2? Datos experimentales e información clínica en distintos órganos.

Autores: Walter Manucha (SAC), León Ferder (SAN), Alicia Jawerbaum (SAD) y Marcelo Choi (SAHA)

Sumado a las acciones clásicas de los iSGLT2 cada vez más estudios demuestran que los iSGLT2 producen variados efectos en diferentes tipos celulares y órganos mediante la activación de distintas vías de señalización, que contribuyen a sus efectos benéficos.

Como ya vimos a nivel renal y vascular, se conoce que también sobre el corazón los iSGLT2 modulan las concentraciones citosólicas de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  al inhibir el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  y promover un estado similar al ayuno con una mayor producción de cetonas, un sustrato adecuado para la IC y que induce la producción de la SIRT 1<sup>1,2</sup>. Tanto SIRT 1 como la activación de AMPK inducida por los iSGLT2 activan a PGC1 $\alpha$ , generando un eje clave en la modulación de la oxidación de ácidos grasos, la utilización de cetonas y la función mitocondrial, resultando en la reducción del estrés oxidativo, inflamación y fibrosis<sup>1,3</sup>. A nivel mitocondrial, los iSGLT2 inhiben mecanismos de fisión y estimulan a la SIRT 3, lo que modula las comunicaciones entre Beclina 1 (autofagia) y toll like receptor 9 (TLR9) (inmunidad innata). Como resultado se mejora la tasa de respiración mitocondrial al reducir el estrés oxidativo, la apoptosis y la señalización del inflamasoma, lo que en su conjunto protege contra la lesión cardíaca<sup>3,4</sup>. También se ha demostrado -a nivel experimental- que luego de un infarto de miocardio, dapagliflozina se asoció a un aumento de los niveles de la citocina antiinflamatoria interleucina 10 (IL10) y fue capaz de reducir la síntesis de colágeno al estimular los macrófagos antiinflamatorios (M2) vía STAT3 lo que consecuentemente inhibe la diferenciación de

miofibroblastos<sup>5</sup>. La reducción del estrés oxidativo provocada por los iSGLT2 se ejerce a través de varios mecanismos que incluyen no sólo la mejora en la homeostasis de la glucosa, sino también por reducción en la expresión de NADP(H) oxidasa, la generación de productos avanzados de glicación (AGE) y supresión del eje AGE/RAGE<sup>6</sup>. En este sentido, se ha demostrado que empagliflozina disminuye los marcadores de estrés oxidativo tanto en aorta de ratones diabéticos como en las mitocondrias de las células endoteliales cardíacas<sup>7,8</sup>.

A nivel vascular, los canales de potasio Kv cumplen un rol destacado en términos de reactividad. Al respecto, se ha demostrado que dapagliflozina promueve un efecto vasodilatador a través de la activación de dichos canales vía la PKG, efecto que fue independiente de otros canales de K<sup>+</sup>, canales de Ca<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup> intracelular y del endotelio<sup>9</sup>.

Por otro lado, en tejido adiposo, los iSGLT2 ejercen múltiples acciones que promueven un fenotipo saludable con una reducción de la secreción de adipocinas inflamatorias como leptina y mayor secreción de adiponectina<sup>10</sup>. Tanto la adiponectina como la inducción de polarización de macrófagos hacia el fenotipo M2, conducen al pardeamiento de adipocitos y una mayor actividad de BAT, lo cual promueve una mayor utilización de sustratos lipídicos en un contexto en el que se atenúan los efectos inflamatorios y lipotóxicos<sup>10,11</sup>. También en tejido adiposo los iSGLT2 activan la vía AMPK/SIRT 1/PGC1 $\alpha$  en vinculación a cambios en la morfología y función mitocondrial<sup>12</sup>. Adicionalmente, los iSGLT2 tienen acciones sobre el tejido adiposo epicárdico reduciendo su masa y por ende también al proceso inflamatorio miocárdico<sup>1</sup>.

Por otro lado, los efectos sobre el sistema nervioso simpático resultan controversiales. Algunos autores han descrito un efecto inhibitorio de los iSGLT2 sobre el sistema simpático, mientras que otros han observado que los iSGLT2 incrementan la actividad simpática central conduciendo a efectos pleiotrópicos vinculados a la lipólisis en adipocitos y reducción de la insulino-resistencia<sup>13,14</sup>.

En el hígado, los iSGLT2 incrementan la síntesis de FGF21, lo que incrementa la oxidación lipídica y previene la activación del inflammasoma NLRP3 y consecuente piroptosis, lo cual se vincula al aumento de la insulino-sensibilidad y pardeamiento de los adipocitos<sup>11,15</sup>.

A nivel pancreático, los iSGLT2 protegen del daño al inhibir la activación del inflammasoma NLRP3, resultando controversial su efecto directo sobre las células  $\alpha$  pancreáticas por conducir a una mayor secreción de glucagón y consecuente incremento de la gluconeogénesis hepática<sup>16,17</sup>.

Ya vimos como en el riñón, los iSGLT2 ejercen efectos celulares y mitocondriales que contribuirían a la mejora de su función. A través de la activación del eje SIRT 1/AMPK/PGC1 $\alpha$  contribuyen a reducir la fibrosis glomerular, hipoxia, estrés oxidativo e inflamación en este órgano<sup>18,19</sup>. Cobra relevancia a este nivel, la acción inhibitoria de mTORC1, que podría ser secundaria a los mayores niveles de cuerpos cetónicos, y que se asocia tanto a la función de autofagia vinculada a la reducción del estrés del retículo endoplásmico y oxidativo, como a la prevención de la injuria de células endoteliales y podocitos<sup>18</sup>. Asimismo, los iSGLT2 contribuyen a reducir la fibrosis renal a través de la regulación de factores profibróticos como factor de crecimiento fibroblástico- $\beta$  (TGF $\beta$ ) y

mediante mecanismos vinculados a la regulación de procesos de autofagia y activación de la vía PPAR $\alpha$  y consecuente oxidación de ácidos grasos<sup>20,21</sup>. Otro efecto beneficioso a nivel tubular es la pérdida de ácido úrico posiblemente atribuido a la alteración de la actividad de su transporte inducida por la glucosuria<sup>22</sup>.

Los efectos pleiotrópicos de los iSGLT2 sobre las distintas vías de señalización celular y mitocondriales en diferentes órganos y tejidos se evidencian en estudios de metabolómica, y estos podrían acompañarse de cambios epigenéticos que requieren aún mayor evidencia<sup>23,24</sup>.

Conceptualmente, se destaca que sumado a los efectos protectores descritos en otras preguntas, los iSGLT2 actuarían en distintos órganos blancos previniendo su injuria a través de la mejora en el balance entre el consumo de oxígeno y la energía producida. Los efectos a nivel mitocondrial, el menor estrés oxidativo así como la protección celular resultan determinantes claves de esta estrategia.

## Referencias

1. Packer M. Differential Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With a Reduced or Preserved Ejection Fraction in Diabetes. *JACC Heart failure*. 2021;9:535-49.
2. Horton JL, Davidson MT, Kurishima C, Vega RB, Powers JC, Matsuura TR, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI insight*. 2019;4.
3. Zou R, Shi W, Qiu J, Zhou N, Du N, Zhou H, et al. Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury through improving mitochondrial homeostasis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21:106.
4. Wang CY, Chen CC, Lin MH, Su HT, Ho MY, Yeh JK, et al. TLR9 Binding to Beclin 1 and Mitochondrial SIRT3 by a Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Protects the Heart from Doxorubicin Toxicity. *Biology*. 2020;9.
5. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med*. 2017;104:298-310.
6. Yaribeygi H, Butler AE, Atkin SL, Katsiki N, Sahebkar A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: Possible molecular pathways. *J Cell Physiol*. 2018;234:223-30.
7. Oelze M, Kroller-Schon S, Welschof P, Jansen T, Hausding M, Mikhed Y, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. *PLoS One*. 2014;9:e112394.
8. Zhou H, Wang S, Zhu P, Hu S, Chen Y, Ren J. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission. *Redox biology*. 2018;15:335-46.
9. Li H, Shin SE, Seo MS, An JR, Choi IW, Jung WK, et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci*. 2018;197:46-55.
10. Packer M. Mitigation of the Adverse Consequences of Nutrient Excess on the Kidney: A Unified Hypothesis to Explain the Renoprotective Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Am J Nephrol*. 2020;51:289-93.

11. Xu L, Nagata N, Nagashimada M, Zhuge F, Ni Y, Chen G, et al. SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice. *EBioMedicine*. 2017;20:137-49.
12. Yang X, Liu Q, Li Y, Tang Q, Wu T, Chen L, et al. The diabetes medication canagliflozin promotes mitochondrial remodelling of adipocyte via the AMPK-Sirt1- Pgc-1alpha signalling pathway. *Adipocyte*. 2020;9:484-94.
13. Dong M, Chen H, Wen S, Yuan Y, Yang L, Li Y, et al. The Neuronal and Non- Neuronal Pathways of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor on Body Weight- Loss and Insulin Resistance. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2023;16:425-35.
14. Raza S, Osasan S, Sethia S, Batool T, Bambhroliya Z, Sandrugu J, et al. A Systematic Review of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and Sympathetic Nervous System Inhibition: An Underrated Mechanism of Cardiorenal Protection. *Cureus*. 2022;14:e26313.
15. Huang S, Wu B, He Y, Qiu R, Yang T, Wang S, et al. Canagliflozin ameliorates the development of NAFLD by preventing NLRP3-mediated pyroptosis through FGF21- ERK1/2 pathway. *Hepatology communications*. 2023;7:e0045.
16. Saponaro C, Pattou F, Bonner C. SGLT2 inhibition and glucagon secretion in humans. *Diabetes Metab*. 2018;44:383-5.
17. Liu P, Zhang Z, Wang J, Zhang X, Yu X, Li Y. Empagliflozin protects diabetic pancreatic tissue from damage by inhibiting the activation of the NLRP3/caspase- 1/GSDMD pathway in pancreatic beta cells: in vitro and in vivo studies. *Bioengineered*. 2021;12:9356-66.
18. Gao YM, Feng ST, Wen Y, Tang TT, Wang B, Liu BC. Cardiorenal protection of SGLT2 inhibitors-Perspectives from metabolic reprogramming. *EBioMedicine*. 2022;83:104215.
19. Inoue MK, Matsunaga Y, Nakatsu Y, Yamamotoya T, Ueda K, Kushiyaama A, et al. Possible involvement of normalized Pin1 expression level and AMPK activation in the molecular mechanisms underlying renal protective effects of SGLT2 inhibitors in mice. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2019;11:57.
20. Yang Y, Li Q, Ling Y, Leng L, Ma Y, Xue L, et al. m6A eraser FTO modulates autophagy by targeting SQSTM1/P62 in the prevention of canagliflozin against renal fibrosis. *Frontiers in immunology*. 2022;13:1094556.
21. Pirklbauer M, Schupart R, Fuchs L, Staudinger P, Corazza U, Sallaberger S, et al. Unraveling reno-protective effects of SGLT2 inhibition in human proximal tubular cells. *American journal of physiology Renal physiology*. 2019;316:F449-F62.
22. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharmaceutics & drug disposition*. 2014;35:391-404.
23. Martinez-Moreno JM, Fontecha-Barriuso M, Martin-Sanchez D, Guerrero-Mauvecin J, Goma-Garces E, Fernandez-Fernandez B, et al. Epigenetic Modifiers as Potential Therapeutic Targets in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21.
24. Kogot-Levin A, Riahi Y, Abramovich I, Mosenzon O, Agranovich B, Kadosh L, et al. Mapping the metabolic reprogramming induced by sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *JCI insight*. 2023 Apr 10;8(7):e164296.

**Pregunta 9:** ¿Que cuestiones no están resueltas o tienen contrastes con los iSGLT-2?

¿Barreras para su uso y estrategias para salvarlas?

Autores: Martín Salazar (SAHA), Enrique Dorado (SAN), Guillermo D Marziani (SAD) y Emiliano Salmeri (SAC)

Los resultados de los estudios renales DAPA-CKD<sup>1</sup> y EMPA-KIDNEY<sup>2</sup> que incluyeron como objetivos primarios en pacientes con y sin DM demostraron beneficios en los grupos tratados. Sin embargo, como se comentó previamente excluyeron pacientes que tal vez también podrían beneficiarse: DM tipo 1, poliquistosis renal, aquellos que recibieron tratamiento inmunosupresor tres meses antes del enrolamiento; en el estudio DAPA-CKD, también pacientes con nefritis lúpica y vasculitis asociadas a ANCA.

La cetoacidosis euglucémica es una complicación potencialmente grave asociada a estas drogas, de baja incidencia y limitada principalmente a los pacientes con DM 1 y DM2 con comorbilidades con insulinopenia absoluta o relativa. Los ensayos DEPICT<sup>3</sup> y EASE<sup>4</sup>, reportaron una incidencia de aproximadamente 4% en el grupo tratado probablemente dosis-dependiente vs 2-3% en el grupo control.

Las infecciones genitales representan el efecto adverso más frecuente<sup>5</sup>. A pesar de la significación estadística, habitualmente son leves y no contraindican el reinicio del fármaco, pero en poblaciones específicas (pacientes con tratamiento inmunosupresor, con vía urinaria obstruida, o con sondas, entre otros) se debe evaluar riesgo/beneficio, por la probabilidad de ocurrencia de infecciones severas (fascitis necrotizante del periné)<sup>6</sup>.

Se pueden utilizar con cuidado extremo en pacientes con riesgo de amputaciones (neuropatía severa, artropatía y enfermedad vascular periférica), debiendo monitorear la aparición de lesiones ulceradas en los miembros inferiores<sup>7</sup>.

El nivel de la tasa filtrado glomerular estimado (TFGe) con el cual esta aceptado que se puede iniciar los iSGLT2 es de  $> 25 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ <sup>8</sup> o  $> 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ <sup>9</sup> pudiendo continuar su uso por debajo de estos valores. Esto constituyen parte de las recomendaciones actuales. El estudio EMPA-KIDNEY evaluó durante el seguimiento más de 200 pacientes con FGe  $< 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , mostrando evidencia indirecta que sugiere el uso de estas drogas en casos seleccionados. El estudio RENAL LIFECYCLE (NCT05374291)<sup>10</sup> permitirá explorar los beneficios renal y cardiovascular en pacientes con FGe  $< 25 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , en incidentes en diálisis ( $> 3$  meses) y en trasplantados renales con FGe  $\leq 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  ( $> 6$  meses del trasplante)

Las Guías Europeas (2021)<sup>11</sup> así como las Americanas (2022)<sup>12</sup> recomiendan el uso de iSGLT2 en pacientes con IC. Un punto para definir es el lugar de estas drogas luego de un IAM. Actualmente ensayos clínicos con empagliflozina (NCT04509674)<sup>10</sup> y con dapagliflozina (NCT04564742)<sup>10</sup> están en curso con la intención de dilucidar este punto.

En relación a las barreras para su uso, en nuestro medio radican esencialmente en la dificultad de cobertura por parte de los financiadores públicos y privados. La argumentación del alto costo directo y el hecho de carecer de estudios nacionales de

costo/efectividad, hace que los financiadores sean renuentes a cubrir su uso. En algunos estudios internacionales han mostrado ser costo/efectivos, al disminuir internaciones, eventos y también el uso de otros insumos médicos. La finalización de la patente de dapagliflozina permitirá en nuestro país el uso de genéricos, esto podrá facilitar que la utilización de estas drogas sea acorde a los que las evidencias actuales y las distintas guías de diversas sociedades científicas nacionales e internacionales recomiendan.

## Referencias

1. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
2. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117-127.
3. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Tschöpe D, Thorén F, Xu J, Langkilde AM; DEPICT-1 Investigators. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study. *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2552-2559.
4. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE trials. *Diabetes Care* 2018; 41: 2560–69.
5. Lai SW, Cheng KC, Lin CL, Tsai PY, Sung FC. Risk of genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors versus other glucose-lowering agents: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther*. 2021 12(5): 1301-1315.
6. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. *Ann Intern Med*. 2019 Jun 4;170(11):764-769.
7. Chang HY, Singh S, Mansour O, Baksh S, Alexander GC. Association Between Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Lower Extremity Amputation Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med*. 2018 Sep 1;178(9):1190-1198.
8. Chertow GM, Vart P, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 2352–61
9. UK Kidney Association. UK Kidney Association clinical practice guideline: sodium- glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibition in adults with kidney disease. Oct 18, 2021. <https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/guidelines-commentaries> (accessed Sept 1, 2022).
10. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05374291>.
11. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42:4901.
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for

13. the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.Circulation. 2022;145(18): e895-e1032.

**Pregunta 10:** ¿Qué lugar le asignan las guías de diabetes, cardiovasculares y nefrológicas a los iSGLT-2?

Autores: Pablo Rodríguez (SAHA), Guillermo Rosa Diez (SAN), Yanina Castaño (SAD) y Augusto Lavalle Cobo (SAC)

El enfoque del tratamiento de las personas con DM2 debe ser modificado e implementado en la práctica clínica, planteando una estrategia no centrada en la glucemia sino en las comorbilidades, con el objetivo de reducir el riesgo cardiorenal. En nuestro país, las últimas recomendaciones proponen un abordaje del tratamiento partiendo de la estratificación del riesgo CV del paciente con DM2, recomendando el uso de drogas con beneficio CV y renal demostrado<sup>1</sup>. Este mismo enfoque se observa en las últimas guías de práctica clínica y recomendaciones mundiales más importantes, a partir de la evidencia publicada. Tanto la guía del Instituto Nacional para la Salud y la Atención de Excelencia (NICE) del Reino Unido, como el consenso conjunto de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) publicaron actualizaciones importantes en 2022<sup>2,3</sup>. En ambos casos coinciden en que la metformina sigue siendo la opción farmacológica de primera línea para la mayoría de las personas con DM2, pero, para aquellos pacientes que presentan un alto riesgo CV, enfermedad CV aterosclerótica establecida, IC crónica o ERC, la indicación de los iSGLT2 pueden considerarse independientemente del uso de metformina y del control glucémico con el objetivo de reducir el riesgo cardiorenal.

Las guías KDIGO para DM2 y ERC, acuerdan en el tamizaje del riesgo CV para guiar la decisión terapéutica, con un algoritmo supeditado a fármacos renoprotectores independientemente del control metabólico, que prioriza el uso de metformina sumada a iSGLT-2 considerando el FG. La recomendación para la metformina sigue siendo un FG > 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, mientras que para los iSGLT-2 un FG > 20 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Además, la guía sugiere no retirar el iSGLT-2 ya instituido como tratamiento, aunque descienda el FG, hasta el ingreso a diálisis para mantener sus efecto cardio-reno protectores<sup>4</sup>. Los datos siguen siendo insuficientes para hacer una recomendación sobre el uso de iSGLT-2 para personas con DBT1 y ERC, y en pacientes en tratamiento sustitutivo (diálisis o trasplante).

En las Guías orientadas al tratamiento de patologías cardiovasculares, las recomendaciones respecto al uso de iSGLT-2 se encuentran dirigidas a dos escenarios posibles:

- Prevención CV en pacientes con DM2: se indican con el objetivo de reducir el riesgo CV<sup>1,5,6</sup>. Las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial/Sociedad Europea de Cardiología hacen mención al impacto positivo de este grupo en la PA y su posible contribución al control de la misma en pacientes con hipertensión arterial<sup>7</sup>.
- Tratamiento de los pacientes con IC: se recomienda su uso para<sup>8</sup>:
  - Prevenir internaciones en paciente con riesgo de desarrollar IC (DM2 con muy alto riesgo CV).

- Reducir internaciones y mejorar la calidad de vida en pacientes con IC con fracción de eyección (FEY) reducida, donde conforman uno de los pilares del tratamiento farmacológico.
  - Reducir internaciones en pacientes con IC con FEY levemente reducida o recuperada.
  - Reducir internaciones y mortalidad CV en pacientes con IC y FEY preservada.
- La indicación de iSGLT-2 en pacientes sin DM con ERC, a los efectos de reducir la progresión de la ERC ha sido actualizada recientemente en las guías NICE y las guías de práctica clínica de la Asociación Nefrológica del Reino Unido (UKKA). Las guías NICE consideran a los iSGLT-2 como un complemento del tratamiento óptimo de la ERC, que incluye la dosis más alta tolerada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), a menos que estén contraindicados, en pacientes con un FG de 25 a 75 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y unrelación albúmina/creatinina urinaria (RAC) ≥ de 200 mg/g<sup>9</sup>. Las guías UKKA, actualizadas en mayo de 2023 recomiendan con un grado de evidencia 1-A el uso de iSGLT-2 en pacientes sin diabetes con ERC e IC sintomática estable (independientemente de la FEY), y una evidencia 1-B en quienes tengan una RAC urinaria ≥25 mg/mmol (~ a ≥ 200 mg/g), excluyendo personas con poliquistosis renal o en terapia inmunológica para enfermedad renal. En individuos con diabetes las mismas guías recomiendan con evidencia 1-A los iSGLT2 en aquellos con a) RAC ≥ 200 mg/g b) IC (independientemente de la FEY) y en enfermedad coronaria. Reafirman que el tratamiento debe ser combinado con IECA o ARA, siempre que el bloqueo del SRA se tolere<sup>10</sup>. Pueden continuarse hasta el ingreso a diálisis o trasplante renal<sup>11</sup>. Se espera que estas y otras guías para pacientes con ERC sean actualizadas próximamente a la luz de los resultados de ensayos recientes con el uso de iSGLT-2 en esta población.

### **Bibliografía**

- 1) Giorgi, MA, Litwak LE, Sanabria H, Lavalle-Cobo A, Musso C, Salmeri E, et al. Consenso de Manejo del paciente con Diabetes Mellitus y Patología Cardiovascular. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2020;88.1-58
- 2) Type 2 diabetes in adults: management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jun 29. PMID: 32023018.
- 3) Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2022 Dec; 65(12):1925-1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2.
- 4) Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. Kidney Int. 2022 Nov; 102(5):990-999.
- 5) Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019 Sep 10; 74(10):1376-1414. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.009. Epub 2019 Mar 17. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2019 Sep 10; 74(10):1428-1429. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2020 Feb 25; 75(7):840. PMID: 30894319; PMCID: PMC8344373.

- 6) Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 Jan 7; 41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: Eur Heart J. 2020 Dec 1; 41(45):4317. PMID: 31497854.
- 7) Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, et al. Task Force members:. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2018 Dec; 36(12):2284-2309. doi: 10.1097/HJH.0000000000001961. Erratum in: J Hypertens. 2019 Feb; 37(2):456. PMID: 30379783.
- 8) Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022 May 3; 79(17):1757-1780. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.011. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35379504.
- 9) Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline [NG203] disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>
- 10) [UK kidney Association. 2023 Update: Summary of changes to Recommendations.](https://guidelines.ukkidney.org/summary-of-recommendations/)
- 11) UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease. Disponible en [https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/UKKA%20guideline\\_SGLT2i%20in%20adults%20with%20kidney%20disease%20v1%2020.10.21.pdf](https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/UKKA%20guideline_SGLT2i%20in%20adults%20with%20kidney%20disease%20v1%2020.10.21.pdf)

## Conclusiones de la Toma de Posición

Las evidencias han crecido muy rápido no dejando dudas de que las gliflozinas más allá de sus beneficios en varias vías metabólicas, reducen los eventos cardiovasculares, renales. Sin embargo, lo más importante a jerarquizar es la reducción de la mortalidad general en alrededor del 30%. Esto adquiere una especial relevancia cuando se producen pacientes con riesgos tan altos como los pacientes con DM o aquellos con IC o ERC. Las guías las están incorporando rápidamente en la primer línea de tratamiento dado la magnitud de los beneficios mostrados. La figura 1 resume gran parte de los efectos descritos en detalle en el texto sobre las arterias, el corazón y los riñones.

Estos efectos que denominamos pleiotrópicos, en realidad se pueden entender mejor, si consideramos que dependen centralmente de la acción de estas drogas tienen a nivel celular y mitocondrial, protegiendo los diversos tejidos y órganos del estrés oxidativo y la inflamación. La figura 2 sintetiza la complejidad de estos efectos para los médicos, y dan soporte a la multiplicidad de los resultados clínicos beneficiosos.

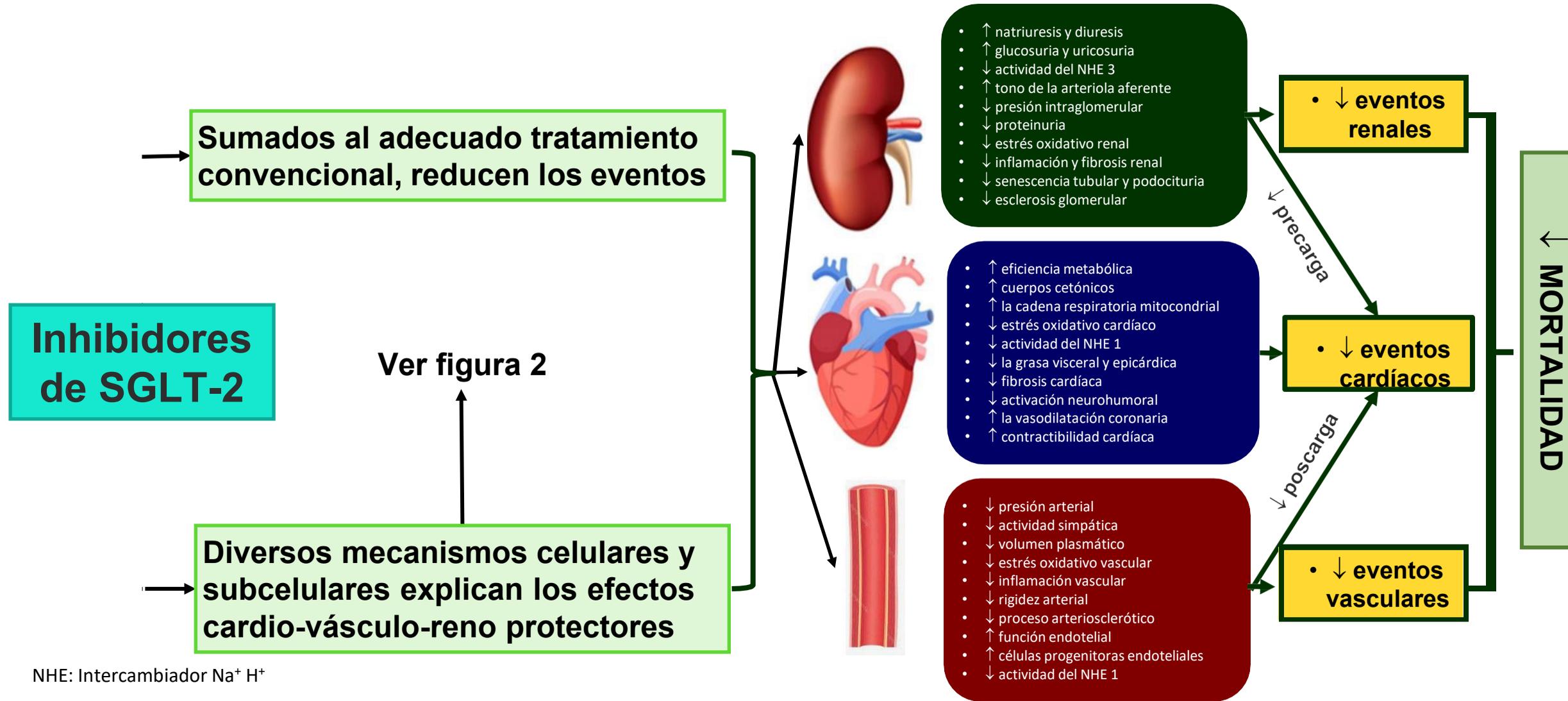
Las gliflozinas son una realidad que parecen implicar un cambio de era en el tratamiento de las muchas enfermedades crónicas progresivas. Tomado en cuenta datos preliminares experimentales es posible que estas drogas puedan ser utilizadas no solamente para el tratamiento, sino también en la prevención primaria de enfermedades muy frecuentes (metabólicas, cardíacas, vasculares, renales, neurocognitivas) y quizás puedan influir en la declinación celular que genera el envejecimiento.

**Revisores externos: Claudio Majul (SAC), Isaac Sinay (SAD), Marcos Marín (SAHA), Carlos Bonanno (SAN).**

Los Coordinadores de esta Toma de Posición quieren agradecer especialmente a cada uno de los revisores externos. Sus opiniones y expertas sugerencias lograron mejorar la manera en que los contenidos son mostrados.

Aspiramos que la Toma de Posición pueda ser de lectura comprensible y de utilidad para la práctica de una gran variedad de profesionales que puedan estar interesados en su lectura.

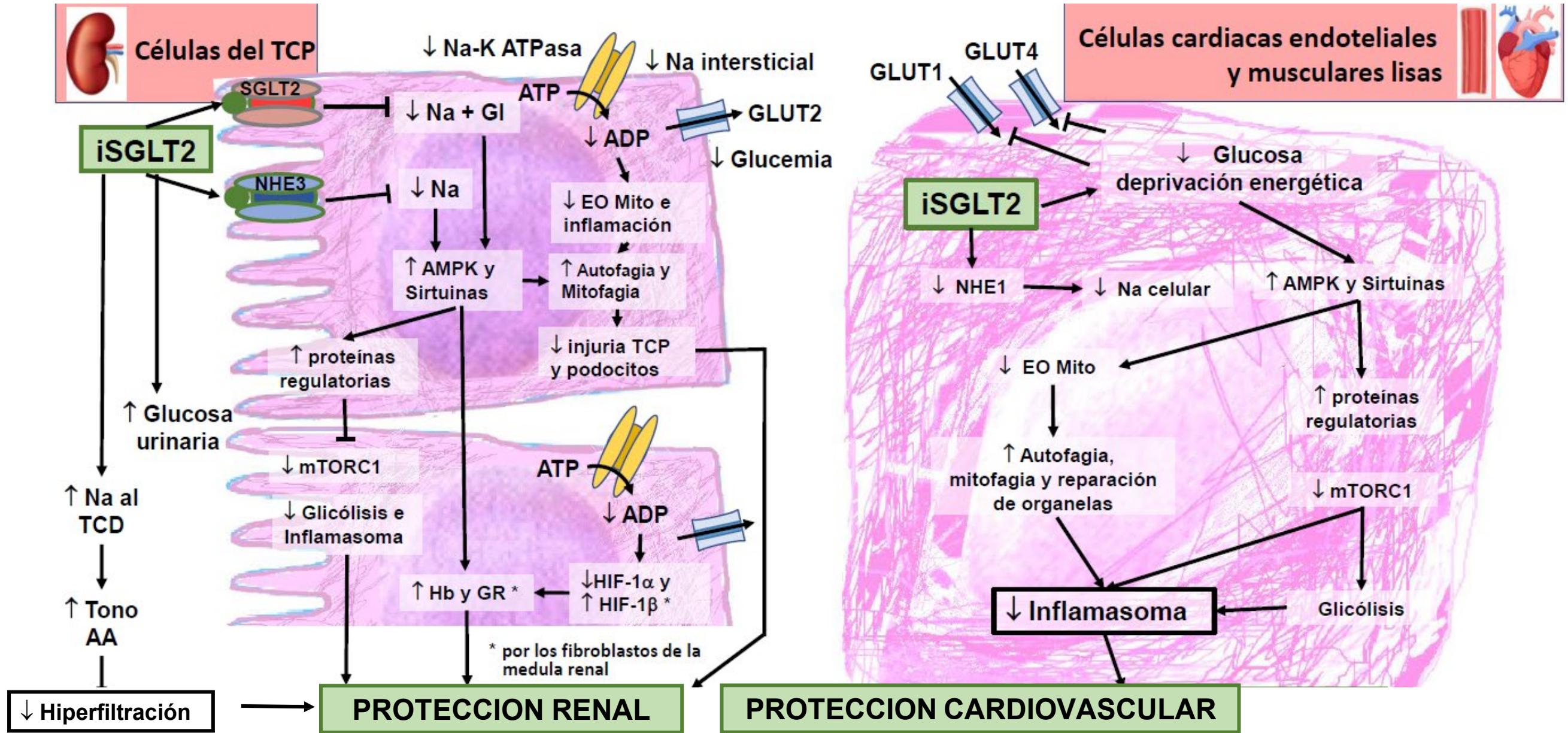
**Figura 1: Efectos vasculares, cardiacos y renales de iSGLT-2 que contribuyen a reducir los riesgos**



NHE: Intercambiador Na<sup>+</sup> H<sup>+</sup>

1. Maliha G, et al. SGLT2 inhibitors: their potential reduction in blood pressure. J Am Soc Hypertens. 2015;9:48–53.
2. Zelniker TA, et al. Cardiac and renal effects of sodiumglucose cotransporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2018;72:1845–5
3. Verma S, et al. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia. 2018;61:2108–17.
4. Sarzani R et al. Sodiumglucose co-transporter-2 inhibitors: peculiar “hybrid” diuretics that protect from target organ damage and cardiovascular events. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020;24(30):1622–32.
5. Reed JW. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure. Vasc Health Risk Manag. 2016;12:393–405.
6. Upadhyaya B, et al. Newer Drugs to Reduce High Blood Pressure and Mitigate Hypertensive Target Organ Damage. Curr Hypertens Rep. 2022; 24(1):1-20

**Figura 2: Principales mecanismos celulares y subcelulares de los iSGLT2**



EO Mito: estrés oxidativo mitocondria; NHE: co-transporte sodio Hidrogeno AA: arteriola aferente; TCP y TCD túbulo contorneado proximal y distal respectivamente Hb y GR: hemoglobina y glóbulos rojos; mTORC: mammalian Target of Rapamycin Complex; AMPK: activated protein kinase; HIF: hypoxia inducible factor; NHE: Intercambiador Na<sup>+</sup> H<sup>+</sup>

Tuttle KR. Digging deep into cells to find mechanisms of kidney protection by SGLT2 inhibitors. J Clin Invest. 2023;133(5):e167700.  
 Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. Circulation. 2022 Nov;146(18):1383-

## Auspiciaron este volumen:

Investigamos,  
producimos  
y distribuimos  
**medicamentos  
de excelencia  
con los más altos  
estándares  
de calidad**



para que nunca  
dejes de ponerte  
metas nuevas.

 **Gador**  
Al cuidado de la vida

Queremos que tu vida  
**mejore todos los días.**

Hoy, con **Poliquistosis Renal Autosómica Dominante**, es posible

# Elegir el tiempo

Nuevo



**TOBLAPTIN®**  
Tolvaptan 15-30 mg

Terapia oral indicada para ralentizar la progresión del desarrollo de quistes y la insuficiencia renal asociada a **Poliquistosis Renal Autosómica Dominante**.

Seguindo pausis internacionales, el producto TOBLAPTIN® se encuentra adherido a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por ANMAT. PGR: Conjunto de actividades e intervenciones en Farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir, o minimizar riesgos relacionados a productos medicinales, y la evaluación de la efectividad de esas intervenciones. Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador a farmacovigilancia@gador.com o al 0-800-220-2273 (CARE).

El prospecto de TOBLAPTIN® se encuentra disponible en [www.gador.com](http://www.gador.com)



Para más información sobre TOBLAPTIN® visite [www.gador.com](http://www.gador.com)

Información exclusiva para profesionales de la salud, prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos sin autorización de Gador S.A.

 Gador