

TESIS DOCTORAL

**RELACIÓN ENTRE EL PERFIL DE PRESIÓN
ARTERIAL Y EL TAMAÑO RENAL CON LA
AFECTACIÓN SUBCLÍNICA DE ÓRGANO
DIANA EN PACIENTES NORMOTENSOS CON
POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA
DOMINANTE Y SIN INSUFICIENCIA RENAL**

Autora

Laia Sans Atxer

Directores

**Dr. Julio Pascual Santos
Dra. Patricia Fernández Llama**

Tutor

Dr. Jose Aurelio Ballarín Castan

Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Medicina – Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Barcelona
Barcelona, Junio 2015

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	7
ABREVIATURAS.....	9
I. INTRODUCCIÓN.....	13
1. Epidemiología.....	15
2. Bases genéticas y moleculares.....	15
3. Diagnóstico.....	17
4. Manifestaciones de la enfermedad.....	18
5. Factores de progresión de la enfermedad	19
6. Volumen renal.....	20
6.1. Papel del volumen renal en PQRAD.....	20
6.2. Determinación del volumen renal.....	20
6.3. Volumen renal y función renal: información de los ensayos clínicos recientes.....	21
6.4. Volumen renal y función renal: cistatina C y fórmulas derivadas de la misma.....	28
7. Hipertensión arterial.....	29
7.1. Mecanismos patogénicos.....	29
A) Papel del sistema renina angiotensina.....	30
B) Papel de la disfunción endotelial.....	35
7.2. Papel de la HTA en PQRAD.....	35
A) PA clínica, AMPA, MAPA y PA central.....	36
B) HTA y lesión subclínica de órgano diana.....	41
7.3. Beneficios del tratamiento antihipertensivo en PQRAD.....	44
8. Inflamación y PQRAD.....	45
9. Cistatina C como biomarcador de riesgo cardiovascular y PQRAD.....	46
II. HIPÓTESIS.....	47

III.OBJETIVOS.....	51
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	55
1. Diseño del estudio.....	57
2. Pacientes.....	57
3. Cálculo muestral.....	58
4. Variables del estudio.....	58
5. Análisis de los resultados y estadística.....	66
6. Aspectos éticos.....	67
V. RESULTADOS.....	69
1. Características basales de la población estudiada.....	71
2. Presión arterial, volumen renal y lesión subclínica de órgano diana en la población poliquística.....	76
2.1. Presión arterial.....	76
2.2. Volumen renal y presión arterial.....	82
2.3. Volumen renal y lesión subclínica de órgano diana.....	83
2.4. Presión arterial y lesión subclínica de órgano diana.....	83
A) Presión arterial y lesión subclínica de órgano diana a nivel renal (EUA).....	84
B) Presión arterial y lesión subclínica de órgano diana a nivel vascular (VOP, IAx, APP y GIM).....	88
C) Presión arterial y lesión subclínica de órgano diana a nivel cardíaco (IMVI, RVI, E/A, E/E').....	90
2.5. Afectación cardiovascular global según volumen renal.....	91
3. Volumen Renal y función renal.....	98
3.1. Creatinina sérica, cistatina C sérica y fórmulas de estimación del filtrado glomerular derivadas de ambas.....	98
3.2. Función renal según volumen renal.....	99

4. Sistema renina angiotensina aldosterona.....	102
5. Disfunción endotelial.....	103
6. Biomarcadores.....	103
6.1. Cistatina C.....	103
6.2. Biomarcadores de inflamación.....	104
7. Poliquísticos normotensos vs. poliquísticos hipertensos.....	105
VI. DISCUSIÓN.....	107
1. Determinación del volumen renal mediante ecografía.....	109
2. Volumen renal y presión arterial.....	110
3. Papel de la PA central, la monitorización ambulatoria de la PA y la automedición de la PA.....	110
4. Volumen renal, PA y lesión subclínica de órgano diana.....	111
5. Volumen renal y función renal.....	113
6. Patogenia de la HTA - sistema renina angiotensina aldosterona.....	114
7. Patogenia de la HTA - disfunción endotelial.....	117
8. Cistatina C como biomarcador de riesgo cardiovascular.....	118
9. Biomarcadores de inflamación.....	119
10. Limitaciones del trabajo.....	119
11. Perspectivas de futuro.....	120
VII. CONCLUSIONES.....	123
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	127

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, Patricia Fernández - LLama, porque cuando uno se inicia en el mundo de la medicina necesita una guía, una mano a la que agarrarse y tu siempre fuiste y sigues siendo esa mano. Y a Julio Pascual, por todas las oportunidades que me da, por tener la capacidad de sacar lo mejor de cada uno y enseñar de los errores, por todo tu apoyo.

A todos los que me enseñaron en mis inicios, adjuntos, residentes y personal de enfermería de Fundació Puigvert. Muy especialmente a Roser Torra que sigue siendo una fuente de aprendizaje constante para mí y a Francesca Calero. Y a todos y cada uno de mis compañeros del Servicio de Nefrología del Hospital del Mar, que seguís enseñándome y ayudándome cada día; Anna y Susana, una mención especial a vosotras.

A todos los que han estado implicados en este trabajo de una manera u otra. A los pacientes, sin sus ratos dedicados esto sería imposible. A los radiólogos, Claudia Quintian, Josep Alberola y Sasa Radosevic. A los cardiólogos, Lluís Molina y Mireia Ble. A enfermería, Piedad, Tai Mooi y Maria. Al personal del laboratorio de investigación del Servicio de Nefrología del Hospital del Mar, especialmente a Marta Riera. También a Sergi Mojal.

Y a mi familia. Als meus pares, que des del primer moment m'han donat els mitjans, el suport i l'estabilitat que un necessita per créixer, gràcies, l'agraïment és infinit. A la meva germana, créixer amb tu al costat és molt més senzill. Aquest és un altre bon moment per recordar a la meva àvia, també m'hagués agradat compartir aquest moment amb tu. Al Momo, perquè ja fa temps que va decidir fer camí al meu costat i la realitat de la meva vida no seria possible sense ell. I molt especialment als meus fills, el Quim i l'Aina, ja no recordo la meva vida abans que ells hi arribessin, ells omplen cada dia de felicitat, són el meu motor constant.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ACC	Arteria carótida común
ACI	Arteria carótida interna
ADMA	Dimetilarginina asimétrica
AI	Aurícula Izquierda
AMPA	Automedida de la presión arterial
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
ARP	Actividad de renina plasmática
AT₁	Receptor tipo 1 de la angiotensina 2
CG	Cockroft - Gault
CT	Colesterol Total
ECA	Enzima convertor de la angiotensina
ECA 2	Enzima convertor de la angiotensina tipo 2
ECG	Electrocardiograma
eNOS	Óxido nítrico sintasa endotelial
ERC	Enfermedad renal crónica
EUA	Excreción urinaria de albúmina
GIM	Grosor íntima - media
HDLc	Colesterol HDL
LDLc	Colesterol LDL
LOD	Lesión subclínica de órgano diana
HTA	Hipertensión Arterial
IAx	Índice de aumento
ITB	Índice tobillo - brazo
IMVI	Índice de masa ventricular izquierda
IRVI	Índice de remodelado ventricular izquierdo
MAPA	Monitorización ambulatoria de la presión arterial
Na⁺	Sodio
NT	Normotensos
ON	Óxido Nítrico
PA	Presión arterial

PAD Presión Arterial Diastólica
PAM Presión Arterial Media
PAS Presión Arterial Sistólica
PC 1 Poliquistina 1
PC 2 Poliquistina 2
PCR Proteína C Reactiva
PKD 1 Gen de la poliquistina 1
PKD 2 Gen de la poliquistina 2
PP Presión del pulso
PQRAD Poliquistosis Renal Autosómica Dominante
SNS Sistema nervioso simpático
SRA Sistema renina-angiotensina
SRAA Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TIV tabique interventricular
TSR Tratamiento sustitutivo renal
VFD Velocidad final de la diástole
VOP Velocidad de la onda del pulso
VPS Velocidad pico sistólica
VR Volumen renal
VTI Integral tiempo -velocidad

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad genética con afectación renal más común. Afecta aproximadamente a 1 de cada 800 recién nacidos vivos y representa la necesidad de tratamiento sustitutivo renal (TSR) del 10% de los pacientes que lo requieren en nuestro medio (1,2).

2. Bases genéticas y moleculares

La enfermedad está causada por mutaciones en los genes *PKD1* y *PKD2* localizados en los cromosomas 16p13.3 y 4q22.1 respectivamente. Su herencia es autosómica dominante, por lo que cada hijo de un paciente afecto tiene un 50% de probabilidades de desarrollar la enfermedad. El 85% de los casos son hereditarios, pero existen aproximadamente un 15% de ellos en los que se desconocen antecedentes familiares y que son debidos a la aparición de mutaciones espontáneas, a la presencia de mosaicismos o puede que sean debidos a la presencia de alelos hipomorfos. Las mutaciones en el gen de *PKD1* son las responsables del 85% de los casos aproximadamente mientras que el 15% restante son debidos a mutaciones en *PKD2*. *PKD1* y *PKD2* codifican para las proteínas poliquistina 1 (PC1) y poliquistina 2 (PC2). La PC1 es una gran proteína transmembrana que interacciona por su extremo carboxiterminal con PC2, otra proteína transmembrana de menor tamaño (Figura 1). De este modo, PC1 y PC2 forman un complejo que se localiza en el cilio primario de la célula epitelial tubular donde PC2 actúa como un canal de calcio mientras que PC1 (que hace funciones de receptor) actúa controlando la actividad de PC2. (3). Una disrupción en cualquiera de las dos proteínas altera el funcionamiento del complejo.

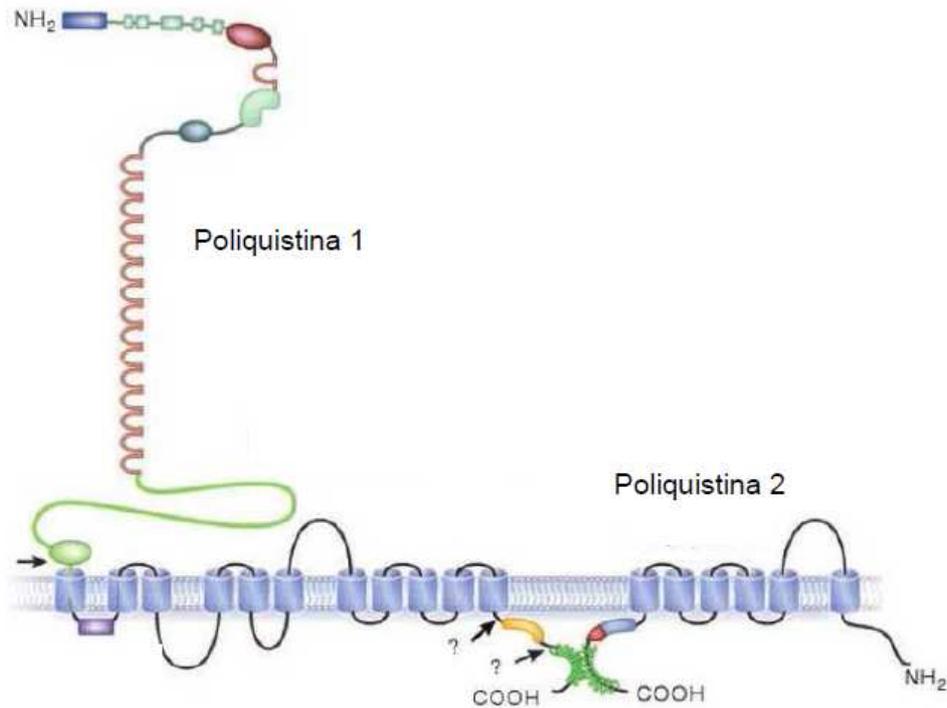


Figura 1. Proteínas poliquistina 1 y poliquistina 2. Modificado de *Torres et al; Kidney Int 2009; 76 (2): 140 – 168 (3)*

En la quistogénesis de la poliquistosis se han implicado múltiples vías de señales de transducción, pero la vía de la homeostasis del calcio parece ser la principal. Alteraciones en el complejo PC1–PC2 conducen a una menor entrada de calcio dentro de la célula tubular, lo que a su vez induce a menor salida de calcio desde compartimientos intracelulares al espacio citoplasmático; esta reducción en la concentración de calcio intracelular conduce a un incremento del AMPc lo que está directamente relacionado con la formación y progresivo crecimiento de los quistes (Figura 2).

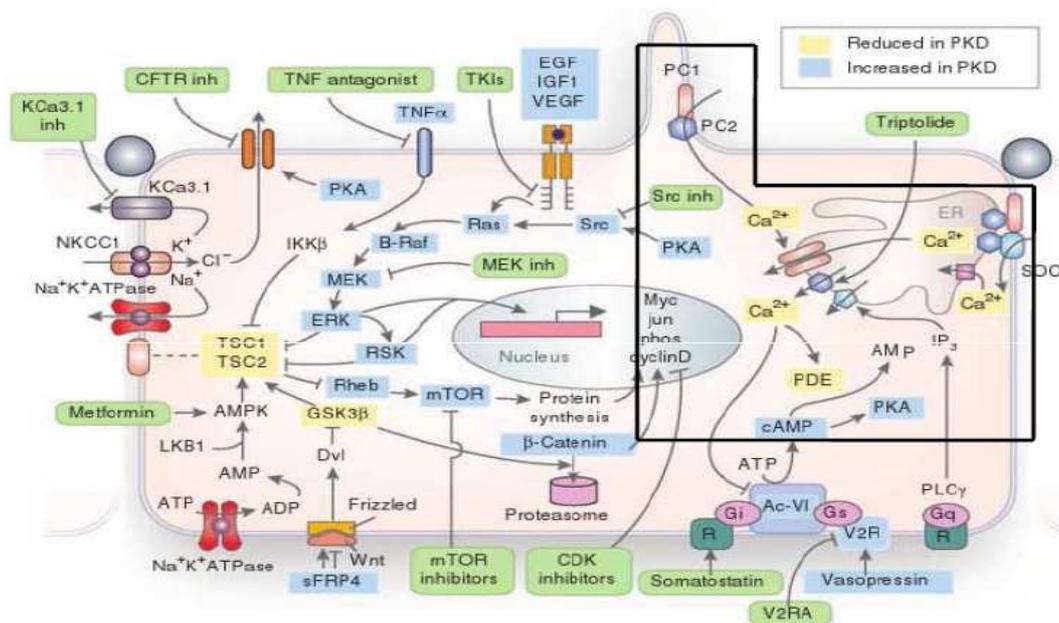


Figura 2. Señales de transducción implicadas en poliquistosis. En el recuadro, vía metabolismo cálcico - AMPc. *Adaptado de Torres et al; Kidney Int 2009; 76 (2): 140 – 168 (3)*

3. Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad se realiza aplicando los criterios ecográficos de Pei (o de Ravine modificados) (4). Estos criterios son aplicables a los individuos con historia familiar positiva y genotipo desconocido.

Así, se podrá realizar el diagnóstico en pacientes con:

- 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.

Además, en aquellos pacientes sin antecedentes familiares la presencia de incontables quistes de forma bilateral con patrón ecográfico sugestivo de poliquistosis con riñones incrementados de tamaño hace muy sugestivo el diagnóstico (5).

Por otro lado, el diagnóstico genético de la enfermedad (por análisis mutacional directo principalmente o por análisis de ligamiento) no se utiliza de forma generalizada y tiene unas indicaciones muy específicas en la práctica clínica habitual, como podría ser el consejo genético, el diagnóstico en pacientes sin antecedentes familiares para poder descartar otras enfermedades quísticas con solapamiento fenotípico o familias con un familiar de debut muy temprano (1).

4. Manifestaciones de la enfermedad

La formación y crecimiento de los quistes en el riñón son los responsables de las principales manifestaciones de la enfermedad, que a nivel renal incluyen:

- alteración en el mecanismo de concentración de la orina desde fases muy precoces de la enfermedad (6)
- incremento progresivo del volumen renal ligado al crecimiento de los quistes
- aparición de hipertensión arterial (HTA)
- alteración en la estructura del parénquima renal lo que termina conduciendo a la enfermedad renal crónica (ERC) avanzada.

La presencia de cilios primarios en la mayor parte de la células del organismo, y por lo tanto, de complejos PC1-PC2 disfuncionantes de manera sistémica es lo que conduce a la presencia de manifestaciones extrarenales, entre las que se incluyen (1):

- quistes en otros órganos: fundamentalmente en el hígado, pero también en el páncreas y vesículas seminales entre otros.
- presencia de aneurismas intracraneales.
- presencia de alteraciones valvulares.

La propia insuficiencia renal es una causa importante de la morbilidad de estos pacientes; la otra gran causa de morbimortalidad es la enfermedad cardiovascular. De hecho, y a pesar de la utilización cada vez más extendida en el uso de fármacos antihipertensivos (sobre todo inhibidores del SRAA) y de una mejoría en el control de la presión arterial (PA), la enfermedad

cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte de estos pacientes (7,8).

5. Factores de progresión de la enfermedad

En los últimos años se han descrito varios factores relacionados con la progresión de la enfermedad (Tabla 1). Es bien conocido, que la enfermedad se comporta más severamente en pacientes con mutaciones en *PKD1* que en *PKD2*, de manera que la edad media de entrada en TSR se sitúa a los 58 años para pacientes con mutaciones en *PKD1* mientras que es a los 79 años en los pacientes con mutaciones en *PKD2*. Además, pacientes con mutaciones truncantes en *PKD1* también presentan un comportamiento más severo de la enfermedad que los pacientes con mutaciones no truncantes en *PKD1* (9). Por otro lado, el volumen renal (VR) y la HTA son otros factores importantes de progresión (1).

Tabla 1. Factores de progresión de la enfermedad poliquística. Extraído de Guías Clínicas Españolas de PQRAD.

Factores de progresión de la enfermedad		Prevención de la progresión
Mayores	Menores	
Mutación genética	Edad inicio síntomas	Control HTA
VR Total	Proteinuria	Aumentar HDLc
HTA	Dislipemia	Incrementar ingesta hídrica
	Alteración concentración urinaria	Dieta hiposódica y baja en proteínas
		Evitar la cafeína

Por consiguiente, tanto el VR total como la HTA juegan un papel fundamental en la evolución de la enfermedad, y además, la HTA es, por otro lado, un determinante fundamental en la evolución cardiovascular de estos pacientes.

6. Volumen Renal

6.1. Papel del volumen renal en la PQRAD

El VR se considera actualmente el mayor predictor de insuficiencia renal futura en la PQRAD. Los pacientes con mayor VR son los que progresan de manera más rápida hacia la insuficiencia renal y es a partir de un VR superior a 1500 mL cuando podemos detectar insuficiencia renal (definida como caída del FGe por debajo de 60ml/min/1,73m²) (10,11). De hecho, actualmente se trabaja en la creación de modelos que permitan una predicción de evolución hasta la insuficiencia renal terminal en función del VR total a una determinada edad (12). Además, el VR total es el parámetro utilizado como *endpoint* primario en los principales ensayos clínicos en PQRAD (TEMPO, HALT, ensayos con inhibidores de mTOR, etc.) y representa también la variable principal de estudio en la cohorte del CRISP (*Consortium for radiologic imaging studies in polycystic kidney disease*) (13-16).

6.2. Determinación del volumen renal

El *gold estándar* para la medida de VR es la resonancia magnética nuclear (RMN). Sin embargo, esta técnica es más costosa y consume más tiempo que la ecografía, la técnica radiológica más utilizada para el diagnóstico y seguimiento por imagen del paciente poliquístico. Las desventajas de la ecografía son fundamentalmente su variabilidad inter e intraobservador. A pesar de que la correlación VR por ecografía – VR por RMN ha resultado ser buena en distintos estudios (17), esta correlación no es tan buena cuando se evalúan los cambios en el tiempo del VR. Debido a ello, los ensayos clínicos en los que se utiliza el VR como *endpoint* primario realizan seguimiento del mismo mediante RMN.

A pesar de las limitaciones referidas, recientemente se ha demostrado que el VR medido mediante ecografía cuando los riñones todavía tienen un tamaño relativamente preservado es una buena herramienta de estratificación del

riesgo de progresión de la enfermedad, pudiéndose utilizar como factor pronóstico de progresión de la insuficiencia renal (18).

6.3. Volumen renal y función renal: información de los ensayos clínicos recientes

En fases precoces de la enfermedad, el incremento en el VR es considerado el mejor marcador objetivo de progresión. Es por ello, que los ensayos clínicos realizados en poliquistosis que han evaluado el enlentecimiento en la progresión de la enfermedad con distintos fármacos, han utilizado el volumen renal como *endpoint* primario. En las tablas 2,3,4 y 5 se resumen las principales características de inclusión y los principales resultados de estos ensayos clínicos (13-16).

Tabla 2. Ensayo clínico con everolimus en PQRAD. Principales características y hallazgos (14).

Everolimus en PQRAD	
Criterios inclusión	FGe MDRD > 30 ml/min/1,73m ²
Características de la población estudiada	n = 433; Edad = 44 años; 49% mujeres; 88% HTA FGe 54 ml/min/1,73m ² VR total ≈ 2000 mL Proteína/creatinina orina ≈ 360 mg/g
Tratamiento administrado	Everolimus 2,5mg/12h y titulación para niveles de 3 – 8 ng/mL vs. placebo
Seguimiento	2 años
Endpoint primario	Cambio VR por RMN
Otros endpoints	Cambio volumen quístico, cambio volumen parenquimatoso, cambio FGe, cambio proteína/creatinina en orina, cambios PA
Resultados	Cambio VR 239mL (EVE) vs 319 ml (p = 0,06) Pérdida FG 8,9 ml/min (EVE) vs 7,7 ml/min (p= 0,15) Proteína/crea final 564 mg/g (EVE) vs 393 mg/g (p = 0,008)
Conclusiones	Everolimus no retrasa de manera significativa el crecimiento en el volumen renal ni enlentece la progresión de la insuficiencia renal

Tabla 3. Ensayo clínico con sirolimus en PQRAD. Principales características y hallazgos (16).

Sirolimus en PQRAD	
Criterios inclusión	Aclaramiento de Creatinina CG > 70 mL/min
Características población estudiada	n = 100 Edad = 31 años; 60 % varones; 68% HTA 96% FGe CKDEPI > 60 ml/min/1,73m ² VR total ≈ 950 mL
Tratamiento administrado	Sirolimus 2mg /d y titulación para niveles 4-10 mcg/L vs. placebo
Seguimiento	18 meses
Endpoint primario	Cambio VR por RMN
Otros endpoints	Cambio FGe, cambio EUA
Resultados	Cambio VR 99 mL (SRL) vs 97 mL (p = 0,26) Diferencia pérdida FGe 3,5 ml/min/1,73m ² a favor SRL (p = 0,07) Ratio albúmina/creatinina orina a los 18meses: 138% superior en el brazo sirolimus (p = 0,05)
Conclusiones	Sirolimus no es eficaz para enlentecer el crecimiento renal ni para frenar la progresión de la insuficiencia renal de manera significativa

Tabla 4. Ensayo clínico TEMPO (Tolvaptan en PQRAD). Principales características y hallazgos (15)

TEMPO	
Criterios inclusión	18 – 50 años, VR > 750 mL, CI Creatinina CG > 60 mL/min
Características población estudiada	n = 1445 Edad = 39 años; 51% varones; 79 % HTA FGe 81,5 ml/min/1,73m ² VR total ≈ 1670 mL albúmina/creatinina en orina ≈ 7,5 mg/mmol
Tratamiento administrado	Tolvaptan hasta el máximo tolerado (90-0-30 mg) vs placebo randomizados 2:1
Seguimiento	3 años
Endpoint primario	Cambio VR por RMN
Otros endpoints	Cambio función renal (1/ creatinina) Compuesto de: progresión clínica (deterioro 25% en 1/ creatinina), dolor, empeoramiento HTA, empeoramiento albuminuria
Resultados	<u>Cambio VR</u> : crecimiento 2,8%/año con Tolvaptan vs 5,51%/año placebo (p < 0,001) para toda la población y en análisis estratificado por subgrupos. <u>Función renal</u> (inverso creatinina): - 2,61 mg/mL ⁻¹ /año Tolvaptan vs -3,81 mg/mL ⁻¹ /año placebo (p < 0,001). En análisis estratificado por subgrupos: sin beneficio a < 35 años, normotensos y VR < 1500 mL <u>Compuesto</u> : 44 eventos tolvaptan vs 50 eventos placebo HR 0,87 (IC 95% 0,78 – 0,97) (p = 0,01)
Conclusiones	Tolvaptan enlentece el crecimiento renal y retrasa el deterioro de función renal (este último en pacientes más evolucionados).

Tabla 5. Principales características y hallazgos ensayo clínico HALT A (13).

HALT A	
Criterios inclusión	18 – 49 años, HTA o PA normal alta, FGe > 60 ml/min/1,73m ²
Características población estudiada	n = 558 Edad = 36,5 años; 50% varones FGe 90 ml/min/1,73m ² VR total ≈ 1200 mL EUA ≈ 18 mg/24h
Tratamiento administrado	Control estándar PA (120-130/ 70-80 mmHg) vs estricto (95 – 110/ 60 – 75). Randomización 1:1 IECA + ARA II vs IECA + placebo. Randomización 1:1
Seguimiento	5 años
Endpoint primario	Cambio VR por RMN
Otros endpoints	Cambio FGe, EUA, IMVI, otros...
Resultados	<p><u>Objetivo PA:</u></p> <p><u>Cambio VR</u> 5,6% /año control estricto vs 6,6% / año control estándar (p = 0,006)</p> <p><u>FGe</u> - 2,9 ml/min/1,73m² /año control estricto vs -3 ml/min/1,73m² /año control estándar (p = 0,55)</p> <p><u>Albuminuria</u> - 3,77 % / año control estricto vs 2,43% / año control estándar p< 0,001</p> <p><u>IMVI</u> -1,17 g/m² /año control estricto vs -0,59 g/m² /año control estándar p < 0,001</p> <p><u>IECA + ARA 2 vs IECA + placebo</u></p> <p>Sin diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas</p>
Conclusiones	El doble bloqueo del SRAA no ofrece ventajas en relación a reducción en el crecimiento renal. El control estricto de la PA demuestra un menor crecimiento renal sin repercusiones en la función renal.

Los pacientes incluidos en estos ensayos clínicos presentan poliquistosis precoz (con función renal normal a excepción del ensayo clínico con everolimus). El objetivo de un tratamiento en poliquistosis es frenar la evolución de la enfermedad cuando todavía gran parte del parénquima renal está indemne, cuando todavía no existe insuficiencia renal; es por ello que en los ensayos clínicos se han incluido pacientes en estadios iniciales de la enfermedad. Es decir, son pacientes con volúmenes renales en general no superiores a los 1500 ml y con función renal normal. Ha sido claramente demostrado que cuando se alcanzan volúmenes renales > 1500 mL la relación del VR con la caída del FGe (por debajo de 60 ml/min/1,73m²) es estrecha (11). Sin embargo, con volúmenes renales inferiores y con función renal normal, esta correlación parece menos evidente. En los 241 pacientes incluidos en el CRISP I (pacientes poliquísticos con función renal normal pero mayoritariamente hipertensos), a los que se determinó el VR basal y se realizó seguimiento de función renal mediante medición directa del filtrado glomerular se objetivó como la correlación VR – función renal resultó ser progresivamente más estrecha en el seguimiento respecto de la correlación que estos parámetros mostraron en el momento basal (basal: $r = - 0,22$, $p = 0,02$; seguimiento a los 8 años $r = - 0,65$, $p < 0,001$) (Figura 3) (14,19).

Existe pues un lapso de tiempo entre el crecimiento progresivo de los riñones y la aparición de insuficiencia renal, y no se ha reportado hasta el momento un método analítico adecuado para monitorizar la pérdida de función renal precoz.

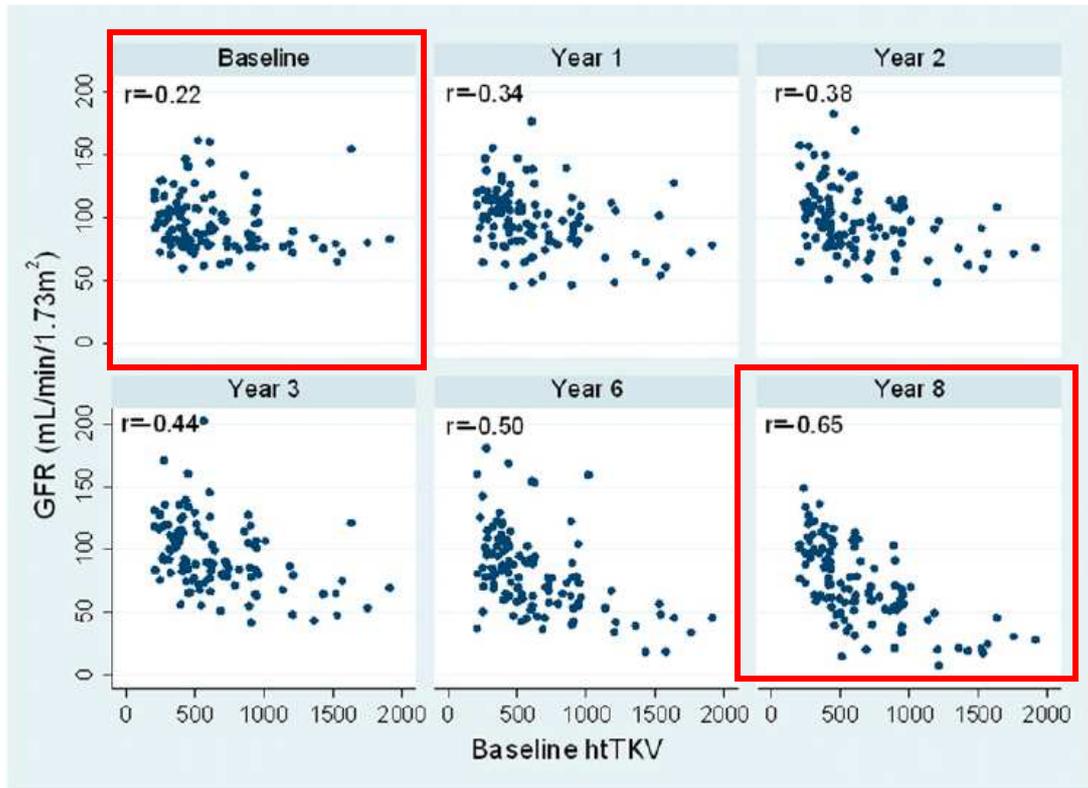


Figura 3. Correlación VR – FG medido en la cohorte CRISP I desde el momento basal hasta el seguimiento a 8 años. *Modificado de Chapman et al Clin J Am Soc Nephrol 7: 479 – 486, 2012 (19)*

Estos grandes ensayos clínicos traducen un beneficio de algunas de estas estrategias (tolvaptan, control intensivo de la PA) en cuanto al enlentecimiento en el crecimiento renal sin que al menos en estadios muy precoces (aquellos en los que se han incluido pacientes con menor volumen renal), esto se acompañe también de un enlentecimiento en la pérdida de función renal. De nuevo, estos hallazgos se pueden interpretar como una peor correlación VR – función renal estimada mediante creatinina o fórmulas derivadas de la misma cuando el FGe es todavía normal (superior a 60 ml/min/1,73m²) o cuando todavía no se ha alcanzado un volumen renal alrededor de 1500 ml. Sin embargo, cabe destacar que en estos ensayos clínicos se han utilizado fórmulas derivadas de la creatinina para estimar cambios en la función renal y ha sido demostrado que en pacientes poliquísticos con función renal normal las fórmulas de estimación del filtrado glomerular no son adecuadas para evaluar la función renal ni los cambios de la misma en el tiempo cuando se comparan

con el filtrado glomerular medido con iohexol (20). Estas diferencias entre los dos métodos quizás podrían explicarse por una mayor secreción tubular de creatinina en estadios precoces de la enfermedad (21). Utilizar el volumen renal como *endpoint* primario sigue resultando una de las principales críticas de estos ensayos ya que es complejo aceptar por parte de las autoridades sanitarias este *endpoint* como marcador de evolución renal cuando el *endpoint* para el resto de patologías que conducen a la insuficiencia renal es en realidad la función renal misma.

6.4. Volumen renal y función renal: cistatina C y fórmulas derivadas de la misma

En otras patologías renales la cistatina C y las fórmulas derivadas de la misma ha demostrado ser un mejor estimador de función renal que la creatinina y las fórmulas derivadas de la misma (22). La cistatina C es una pequeña molécula de 13kDa que se filtra por el glomérulo y es catabolizada, pero no secretada por las células tubulares proximales. La cistatina C es producida por todas las células humanas nucleadas, y el hecho de que su producción no se vea influenciada por ciertos factores que sí que influyen en la producción de creatinina (edad, sexo, raza o masa muscular) sugiere que la utilización de fórmulas de estimación de filtrado glomerular dependientes de cistatina C pueda ser una mejor manera de detectar enfermedad renal en niños, ancianos o en situaciones que afecten a la composición corporal. Además, la cistatina C parece ser capaz de detectar alteraciones muy leves de la función renal (con FGe oscilantes entre 60 y 90 ml/min/1,73m²) cuando todavía no se detectan cambios en la creatinina sérica. Así, en un metanálisis publicado en el que se compararon las curvas ROC de estimación de FG con cistatina C y con creatinina, se objetivó como el área bajo la curva con cistatina C resultó ser de 0,926 (IC 95% 0,826 – 0,960) y con creatinina del 0,837 (IC 95% 0,796 – 0,878) ($p < 0,001$) demostrando un claro beneficio en la capacidad para medir función renal de la cistatina C frente a la creatinina. Sin embargo, y concretamente en poliquistosis no disponemos de estudios que investiguen la capacidad de cistatina C para evaluar función renal frente a creatinina. Los datos de un pequeño estudio revelaron que en pacientes poliquísticos con función renal

normal la fórmula CKD-EPI derivada de cistatina C era la que mostraba mejor correlación con el FG medido (23) respecto a fórmulas derivadas de creatinina. No existen estudios que evalúen la relación entre volumen renal y pérdida precoz de función renal estimada con cistatina C o fórmulas derivadas de la misma en poliquistosis.

7. Hipertensión Arterial

7.1 Mecanismos patogénicos

La aparición de HTA en la PQRAD es precoz, de manera que el 60% de los pacientes son hipertensos antes de la aparición de alteración de la función renal llegando a ser la prevalencia del 80 - 90% cuando ya existe alteración de la función renal (1). En edades precoces, la prevalencia de HTA es claramente superior a la de la población general (24).

Son varios los mecanismos que se han implicado en la génesis de HTA en PQRAD (figura 4) pero parece que el que ha adquirido más relevancia es la activación del SRAA (25).

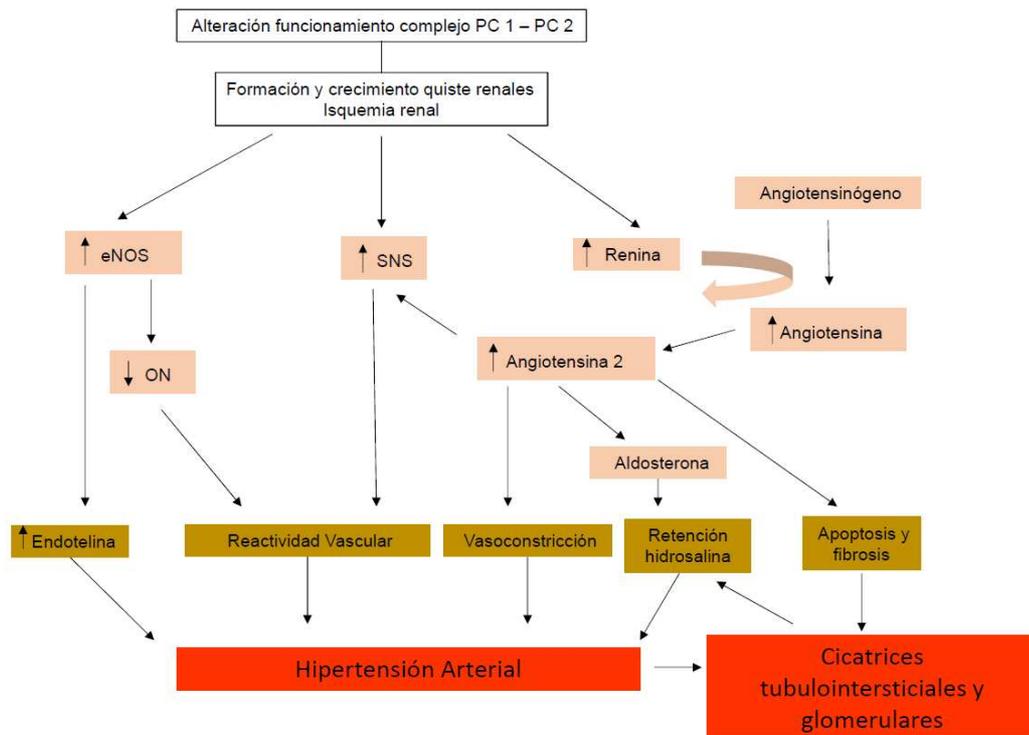


Figura 4. Patogénesis de la HTA en la PQRAD

A) Papel del Sistema renina angiotensina

Clásicamente el SRAA se ha descrito como un sistema hormonal sistémico que controla el balance de sodio y agua en el organismo a través de la acción final de la aldosterona. La aldosterona es una hormona secretada por la glándula suprarrenal que ejerce su acción en el túbulo colector renal, reabsorbiendo Na^+ acompañado de agua y secretando K^+ . Sin embargo, en los últimos años se ha descrito la presencia de SRA tisulares, el más importante de los cuales es el intrarenal (26). Este sistema tisular que funciona de manera autocrina o paracrina tiene la capacidad de autoregularse independientemente de la actividad sistémica. Existe evidencia suficiente que demuestra que una hiperactivación del SRA intrarrenal produce una disfunción en el mantenimiento del Na^+ a presiones normales. La hiperactivación de este sistema conduce a una excesiva reabsorción de Na^+ a nivel del túbulo proximal alcanzando de nuevo el equilibrio entre reabsorción y excreción de Na^+ a expensas de conseguir una elevada presión de perfusión renal. Ello conduce con el tiempo a que los riñones necesiten una PA sistémica más elevada para conseguir excretar de manera normal la sobrecarga de Na^+ . Para esquematizar este sistema en población hipertensa se postula lo siguiente (Figura 5): el angiotensinógeno filtrado a través de la barrera de filtración glomerular y el secretado en las células de los túbulos proximales representa una gran fuente de sustrato para la formación de angiotensina I a partir de la acción de la renina y ésta, a su vez, para la formación de angiotensina II a través de la acción de la ECA. Esta angiotensina II se fija en los receptores apicales AT_1 produciendo reabsorción de Na^+ a través del sistema intercambiador Na^+/H^+ . Además, este angiotensinógeno llega también a los segmentos más distales del túbulo, donde también por la acción de la renina primero y de la ECA después se acaba transformando en angiotensina II que de nuevo es capaz de reabsorber Na^+ a través de su acción estimuladora de la actividad de los canales epiteliales de Na^+ .

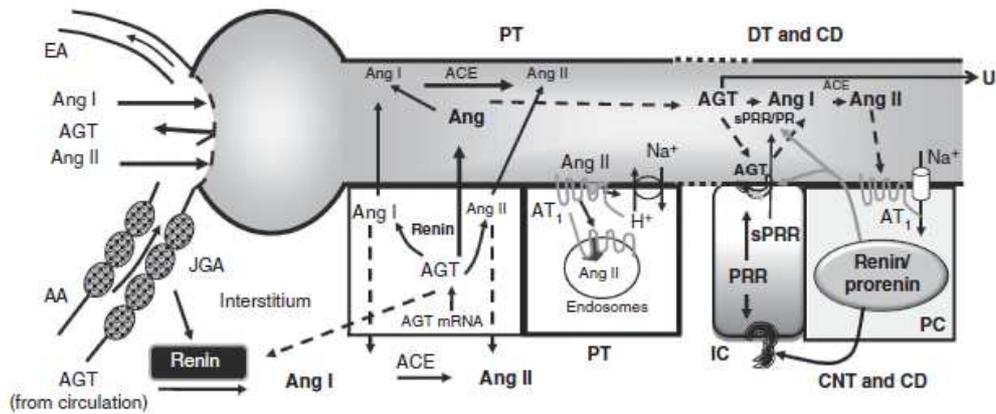


Figura 5. Esquema del sistema renina angiotensina intrarenal. *Reproducido de Gabriel Navar L. Kidney International Supplements (2013) 3, 321-325.*

Existe una evidencia muy sólida de una hiperactividad del SRA intrarenal en la PQRAD, habiéndose demostrado una hiperplasia de las células secretoras de renina en el aparato yuxtaglomerular (27), niveles altos de renina en el fluido intraquístico de pacientes poliquísticos (28) y presencia de todos los componentes del SRA (incluido angiotensinógeno, ECA, angiotensina II y receptores de angiotensina II) en los quistes y los túbulos dilatados de los riñones de pacientes poliquísticos (29). Sin embargo, los resultados en relación a una mayor actividad del SRAA sistémico que pudiera justificar la alta prevalencia de HTA no han sido tan concluyentes. Mientras que algunos estudios han demostrado en poliquísticos hipertensos mayores actividades de renina plasmática y concentraciones de aldosterona respecto de pacientes controles con HTA esencial (30), otros no han demostrado mayor reducción de PA ni de la actividad de renina plasmática al administrar un IECA en poliquísticos hipertensos respecto de hipertensos esenciales, ni tampoco mayores niveles de aldosterona o angiotensina II. En poliquísticos normotensos respecto de controles sanos únicamente se ha objetivado mayor ARP sin diferencias en los otros componentes del SRAA (31). Todos estos estudios realizados para evaluar la actividad sistémica del SRAA han basado sus hallazgos en la determinación de ARP, aldosterona o angiotensina II en algunos casos. Pero es escasa la bibliografía en relación a la actividad de la ECA para evaluar la activación del SRA sistémico en poliquistosis. Diversos

estudios han evaluado el potencial papel de los polimorfismos de la ECA en la progresión de la enfermedad. Un metaanálisis ha mostrado que el polimorfismo D/D, ligado a una mayor actividad de la ECA plasmática (32) no parece asociarse a una peor progresión de la PQRAD (33). Este estudio realizado con poliquísticos en distintos estadios de función renal es el único publicado en el que se ha evaluado la actividad de la ECA plasmática. No existen en la literatura estudios que determinen la actividad de la ECA plasmática como marcador de actividad del SRAA en poliquistosis precoz ni que comparen la actividad de ésta respecto de población control.

Todos estos hallazgos parecen sugerir un papel más consistente del SRA intrarenal que del sistémico. La hipótesis de la activación del SRA intrarenal queda reflejada en la figura 6, en la que se especula con el hecho de que los propios quistes son una fuente de angiotensinógeno que termina transformándose en angiotensina II (primero a través de la acción de la renina filtrada y luego a través de la ECA presente en el borde apical de las células tubulares proximales) que actúa a nivel del intercambiador Na^+/H^+ reabsorbiendo Na^+ . Además, el angiotensinógeno formado en los quistes proximales que todavía están en contacto con la luz tubular llega a los túbulos distales transformándose en angiotensina II a través de la acción de la renina formada en los quistes a ese nivel y de la ECA posteriormente; la angiotensina II a este nivel actúa en los canales epiteliales de Na^+ reabsorbiendo Na^+ a este nivel. Una reabsorción excesiva de sodio conduciría en situaciones normales a una menor acumulación de angiotensina II a través de una menor producción de angiotensinógeno en los túbulos proximales y a una reducción de la producción de renina en los distales. Sin embargo, en poliquistosis, la incapacidad de inhibir este sistema paracrino intratubular conduciría a un aumento mantenido en los niveles intratubulares de angiotensina II que llevaría a una retención hidrosalina y secundariamente a HTA (29).

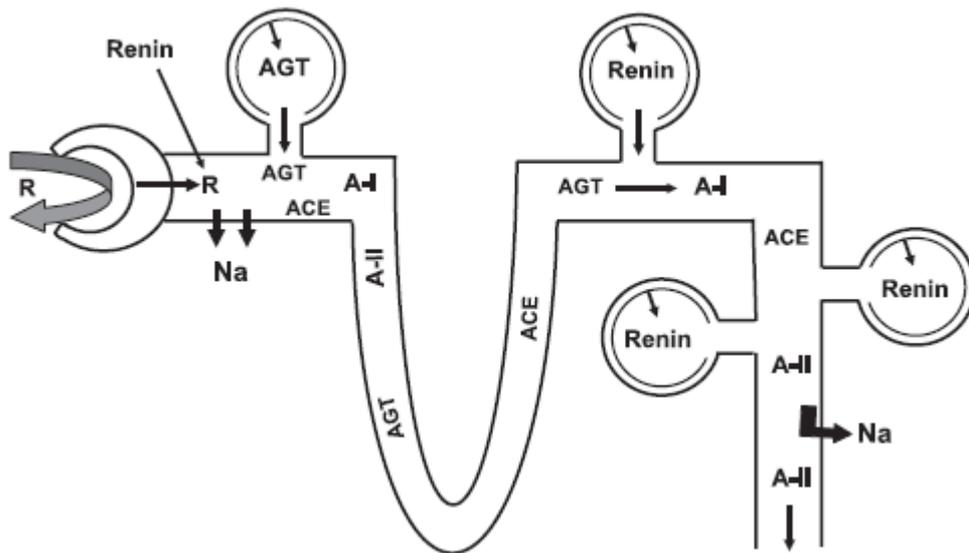


Figura 6. Hipótesis del funcionamiento del SRA intrarenal en poliquistosis. *Reproducido de Loghman-Adham et al . Am J Physiol Renal Physiol (2004); 287: F 775 – F 788(29).*

En la última década se ha profundizado en el conocimiento del SRAA (figura 7). La acción clásica del SRAA a través de la acción que ejerce la Angiotensina II sobre el receptor AT_1 y de las acciones de la aldosterona es una acción deletérea para el sistema cardiovascular, produciendo acciones como vasoconstricción, proliferación, hipertrofia y fibrosis. El homólogo de ECA, la ECA2, metaboliza la angiotensina II en angiotensina 1-7, péptido vasodilatador y antifibrótico a través del receptor MAS. La activación de este brazo del SRAA conduce a acciones completamente opuestas a las que ejerce el sistema SRAA clásico (figura 8). De hecho, varios estudios han demostrado que en pacientes con insuficiencia cardíaca o con alteración renal (microalbuminuria, proteinuria o alteración de la función renal) existe un incremento de ECA2 soluble, que se ha atribuido a un intento de compensación de su peor situación cardiovascular y renal siendo por lo tanto, la actividad de la ECA2 un posible marcador diagnóstico y pronóstico en pacientes con afectación cardíaca y renal. En población poliquística no existen datos que evalúen la actividad de la ECA2 (34).

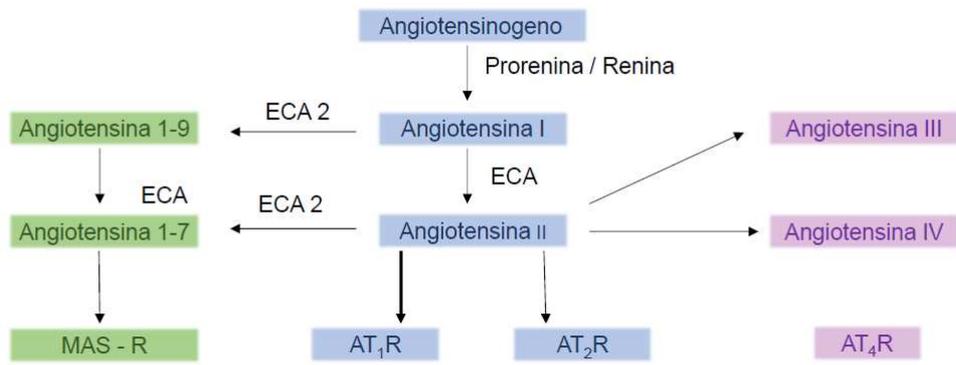


Figura 7. Esquema del Sistema Renina Angiotensina

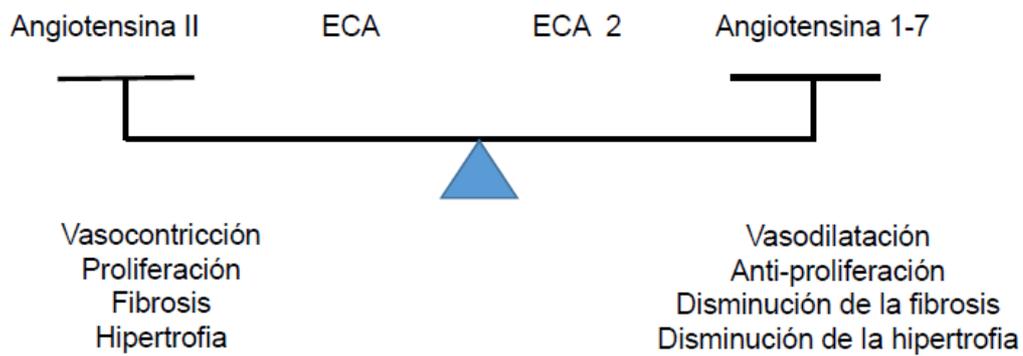


Figura 8. Acciones contrarreguladoras de angiotensina II y angiotensina 1-7

B) Papel de la disfunción endotelial

Otro mecanismo más recientemente implicado en la patogenia de la HTA en la PQRAD es la disfunción endotelial. El complejo PC1- PC2 se localiza en el cilio primario de las células endoteliales. Cuando las células endoteliales son sometidas a una determinada tensión de cizallamiento responden liberando óxido nítrico, un importante vasodilatador. Esta liberación de óxido nítrico va precedida de un incremento en el calcio citosólico, para lo que es fundamental el papel que juega la PC1 como mecanosensor. Esta respuesta de liberación de óxido nítrico no se produce en células endoteliales mutadas sin PC (35). A nivel clínico se han objetivado menores concentraciones plasmáticas de ON en pacientes poliquísticos respecto de controles sanos, así como mayores niveles de ADMA (inhibidor de la ON sintasa) desde fases precoces de poliquistosis. Además la relajación vascular endotelio - dependiente también parece alterada en pacientes con poliquistosis (25).

7.2 Papel de la HTA en la PQRAD

Como en otras patologías renales, la HTA juega un papel fundamental en la progresión de la poliquistosis enfermedad hacia la insuficiencia renal avanzada. Pero además, en la poliquistosis la HTA se relaciona de manera importante con el volumen renal. Los pacientes poliquísticos hipertensos presentan mayores volúmenes renales que los normotensos (36); incluso los niños poliquísticos hipertensos presentan mayor volumen renal que los poliquísticos normotensos (37). Y los pacientes poliquísticos hipertensos evolucionan hacia la insuficiencia renal más rápidamente (38). Así, estos dos factores progresores mayores parecen ir de la mano cuando ya ha aparecido HTA. Sin embargo, en estadios de prehipertensión (HTA borderline vs normotensos) no se ha descrito que los pacientes con cifras de PA más elevadas muestren volúmenes renales mayores que los normotensos (37).

Más allá del papel que la HTA y el volumen renal puedan jugar conjuntamente en la evolución hacia la insuficiencia renal, la HTA ejerce un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular de estos pacientes, que sigue

siendo su principal causa de muerte (7). La HTA, un factor de riesgo cardiovascular clásico, representa el peldaño inicial en el continuo cardiovascular del paciente poliquístico (Figura 9).

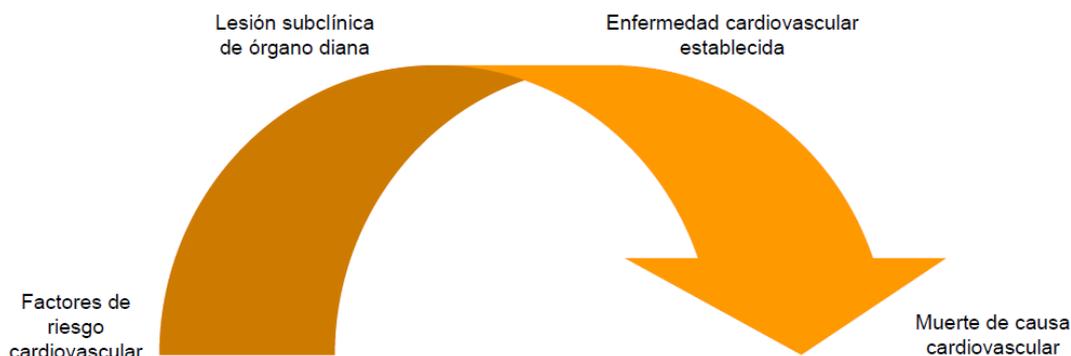


Figura 9. Representación del continuo cardiovascular

A) PA clínica, AMPA, MAPA y PA central

Clásicamente se ha utilizado la determinación de la PA clínica como método de evaluación de la PA. Desde hace ya años, en la evaluación inicial de la sospecha de HTA y en el manejo del paciente hipertenso, se ha implementado y extendido el uso de la determinación de la PA ambulatoria bien sea mediante la automedición de la PA (AMPA) o mediante la monitorización ambulatoria de 24 horas (MAPA de 24 horas). La medida de la PA fuera del ambiente clínico facilita la confirmación del diagnóstico de HTA, nos permite objetivar una HTA de bata blanca o una HTA enmascarada.

Así, la combinación de la toma de PA en la consulta y la PA ambulatoria nos permite catalogar a los pacientes como:

- Normotensos verdaderos: PA en la consulta normal ($< 140/90$ mmHg) y PA ambulatoria normal (AMPA $< 135/85$ mmHg o MAPA de 24 horas $< 130/80$ mmHg).

- Hipertensos verdaderos: PA en la consulta patológica (≥ 140 y/o ≥ 90 mmHg) y PA ambulatoria patológica (AMPA ≥ 135 y/o ≥ 85 mmHg o MAPA de 24 horas ≥ 130 y/o ≥ 80 mmHg).

- HTA bata blanca: PA en la consulta patológica (≥ 140 y/o ≥ 90 mmHg) y PA ambulatoria normal (AMPA $< 135/85$ mmHg o MAPA de 24 horas $< 130/80$ mmHg).

- HTA enmascarada: PA normal en la consulta ($< 140/90$ mmHg) y PA ambulatoria patológica (AMPA ≥ 135 y/o ≥ 85 mmHg o MAPA de 24 horas ≥ 130 y/o ≥ 80 mmHg).

Los grupos de normotensos e hipertensos verdaderos ofrecen pocas dudas diagnósticas y terapéuticas al no diferir el diagnóstico en función de la técnica de toma de PA utilizada. En relación a la *HTA de bata blanca*, a pesar de ser considerada como una entidad benigna en cuanto al riesgo cardiovascular que conlleva, estudios recientes parecen mostrar que la lesión subclínica de órgano diana asociada a este tipo de HTA es intermedia entre la de la población normotensa y los hipertensos verdaderos, por lo que quizás, no debería considerarse como una patología tan benigna (39,40).

La *HTA enmascarada* es la forma de HTA menos estudiada. Aunque de nuevo parece que la lesión subclínica de órgano diana (41-43) y por lo tanto el riesgo cardiovascular que conlleva, se encuentra a medio camino entre el que presentan los normotensos estrictos y los hipertensos verdaderos, la reproducibilidad de este diagnóstico cuando se comparan las cifras de PA ambulatorias por AMPA y por MAPA es discordante (44). Incluso la repetición de una MAPA para confirmar el diagnóstico puede llevar a resultados discordantes con los iniciales (45,46).

Por ello, es de crucial importancia un diagnóstico y tratamiento precoz de los pacientes con HTA de bata blanca pero sobretodo, de los pacientes con HTA enmascarada. La MAPA nos permite además evaluar la PA nocturna, permitiendo el diagnóstico de una HTA nocturna y evaluar el perfil circadiano de la PA. El riesgo CV asociado a la HTA va ligado al incremento de la PA *per se* pero también a una alteración en el ritmo circadiano (47). En condiciones fisiológicas el ritmo circadiano de la PA va ligado a un descenso de la PA durante las horas de descanso nocturno. La variación de la PA media (PAM) de la noche respecto de la del día nos permite clasificar a los pacientes como:

- reductores: aquellos en los que se objetiva una reducción de entre el 10 y el 20% de la PAM por la noche respecto de la del día.

- reductores leves: aquellos en los que el descenso de la PAM nocturna es menor al 10% respecto de la diurna.

- "riser": aquellos en los que se produce un ascenso de la PAM nocturna respecto de la diurna.

Varios estudios han observado que la pérdida de la reducción nocturna fisiológica de la PA se asocia a un mayor riesgo CV y que revertir esta patrón no reductor mejora el pronóstico CV (48,49). Las técnicas de medida de PA ambulatoria nos aportan información adicional a la medida de la PA clínica que nos permite un mejor diagnóstico del estado hipertensivo del paciente, y además, la medida de PA ambulatoria ha demostrado mejor correlación con la enfermedad cardiovascular subclínica (50) y mejor predicción del riesgo cardiovascular respecto la determinación de la PA clínica (51,52).

En niños poliquísticos la realización de una MAPA ha demostrado mayor rentabilidad para el diagnóstico precoz de HTA que la medida de PA clínica (53). En adultos poliquísticos la realización de una MAPA ha permitido el diagnóstico de HTA enmascarada en un porcentaje relevante (entre 10 y 25%) de pacientes poliquísticos aparentemente normotensos (54-56). Sin embargo, a pesar de que en población hipertensa general la rentabilidad de la AMPA en la evaluación inicial del paciente con sospecha de HTA en la clínica ha demostrado ser similar a la de la MAPA (57), no disponemos de datos comparativos entre el AMPA y la MAPA en relación a su rentabilidad para el diagnóstico de HTA en poliquistosis (25).

En relación al perfil circadiano de la PA evaluado mediante MAPA en poliquistosis disponemos de algunos estudios. En niños poliquísticos normotensos se ha reportado un mayor porcentaje de no reductores que sus controles sanos (25) pero en adultos poliquísticos normotensos no se ha objetivado ninguna alteración en el ritmo circadiano respecto de controles sanos (54). Sin embargo, los poliquísticos ya hipertensos parecen mostrar un peor perfil circadiano de la PA respecto de los hipertensos esenciales (58).

En los últimos años se ha extendido la investigación clínica con la medida de PA central. El desarrollo tecnológico ha permitido poder determinar de una forma no invasiva y mediante tonometría por aplanamiento radial, la PA central a través de una ecuación matemática (Sphygmocor[®] (Atcor Medical, Australia)). A través de Sphygmocor[®] se pueden obtener datos de PAS y PAD centrales (y

por tanto también la PP central), índice de aumento (IAx) y presión de aumento (figura 10).

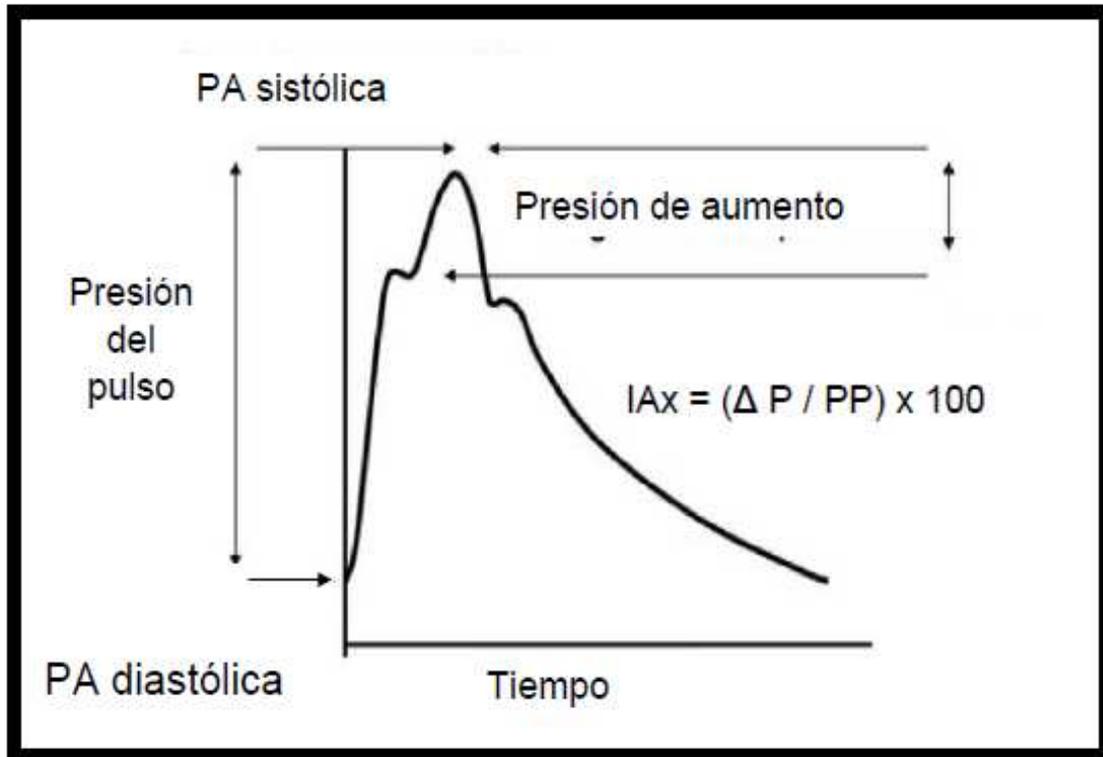


Figura 10. Parámetros de PA obtenidos a partir de la determinación de la PA central.

La PA central viene determinada por la suma de la onda del pulso anterógrada secundaria a la eyección de volumen en cada latido cardíaco y de la onda retrógrada, generada por el sistema vascular periférico de resistencia (figura 11). El momento de llegada de la onda retrógrada a nivel central dependerá de 3 parámetros: la duración de la eyección ventricular, la velocidad de la onda retrógrada desde la periferia, y la amplitud de la onda retrógrada. Estos tres parámetros están influenciados por distintos factores:

- a mayor rigidez arterial (y por lo tanto, mayor velocidad de la onda del pulso) antes llega la onda retrógrada a nivel central, conduciendo así a un incremento de la PAS central.
- una frecuencia cardíaca baja va ligada a un periodo de eyección más largo, lo que aumenta la posibilidad que la onda retrógrada llegue en una fase precoz del ciclo cardíaco e incremente así la PAS central.

- la estatura baja conduce a un retorno precoz de la onda retrógrada al situarse los puntos de reflexión (la vasculatura periférica de resistencia) más próximos a la aorta.
- cifras bajas de PAD reflejan niveles bajos de resistencia vascular sistémica lo cual disminuye la magnitud de la onda retrógrada (59).

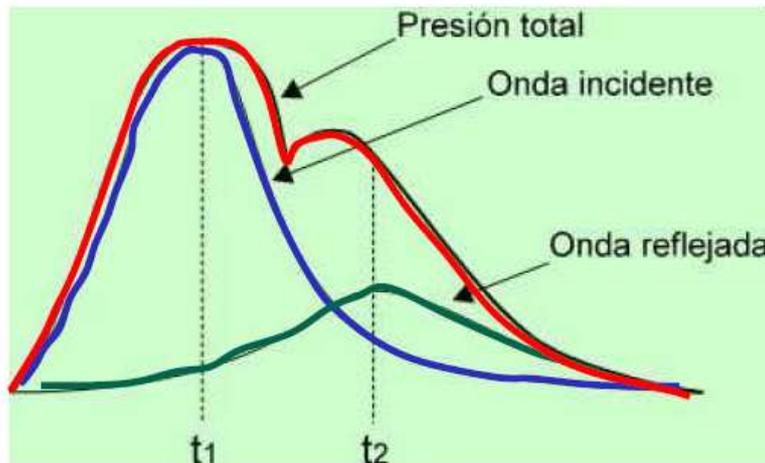


Figura 11. La PA central resulta de la suma de una onda anterógrada (o incidente) y una onda retrógrada (o reflejada) desde los vasos de resistencia periféricos.

Varios estudios han mostrado una asociación entre la mortalidad cardiovascular, la enfermedad coronaria, la hipertrofia ventricular izquierda y la aterosclerosis con la medida de PA central. La PA central parece ser un mejor predictor de episodios cardiovasculares futuros y de mortalidad global que la medida de PA periférica. Además, distintos agentes antihipertensivos, a pesar de producir la misma reducción de PA periférica reducen la PA central en distinta medida, lo cual puede explicar diferencias en la ocurrencia de episodios cardiovasculares entre unos tratamientos antihipertensivos respecto de otros (60). En población poliquística, no existen estudios que evalúen la PA central ni que estudien la asociación de ésta con la lesión subclínica de órgano diana.

B) HTA y lesión subclínica de órgano diana

El segundo escalón en el continuo cardiovascular lo representa la lesión subclínica de órgano diana. En la tabla 6 se recoge el listado de LOD según las guías de la Sociedad Europea de HTA (61).

Tabla 6. Marcadores de lesión subclínica de órgano diana

Presión del Pulso ≥ 60 mmHg en el anciano

ECG índice de Sokolow $> 3,5$ mV, RaVL > 11 mm; Producto de Cornell > 244 mV x ms

Ecocardiograma: IMVI > 115 g/m² en varones o > 95 g/m² en mujeres

GIM $> 0,9$ mm o presencia de placas

VOP de carótida a femoral > 10 m/s

ITB $< 0,9$

FGe 30 – 60 mL/min/1,73m²

Microalbuminuria 30 – 300 mg/24h o índice albúmina /creatinina en orina 30 – 300 mg/g o índice albúmina/creatinina en orina 3,4 - 34 mg/mmol

Existen algunos trabajos en la literatura que evalúan la afectación subclínica de órgano diana en poliquistosis precoz, definida como la que presenta aún función renal normal con o sin HTA. En las siguientes tablas se resumen las principales características de estos estudios (Tablas 7-9).

Tabla 7. Estudios en relación a la afectación subclínica cardíaca en PQRAD

	Población	Hallazgos	VR
Martinez Vea (62)	Adultos 18 PQRAD normotensos 18 normotensos sanos	IMVI 93,3 ± 21,4 g/m ² 77,5 ± 18,6 g/m ² p = 0,02	No evaluado
Cadnapaphornchai (37)	Niños (n= 85) 1. Normotensos (PA <p75) 2.HTA <i>borderline</i> (PA p75-95) 3. HTA (PA > p95)	IMVI ≈ 62 g/m ² ≈ 72 g/m ² p < 0,02 vs 1. ≈ 75 g/m ² p<0,0005 vs 1. NS vs 2	≈ 150 ml ≈ 160 ml ≈ 240 ml p<0,0002 vs 1 p<0,002 vs 2

Tabla 8. Estudios en relación a la afectación subclínica vascular en PQRAD

	Población	Hallazgos		VR
Borresen (63)	Adultos 18 PQRAD NT 18 NT sanos	IAX 21,6±11,3 11,4 ± 11,2 p < 0,02	VOP N/S	No evaluado
Kocygit (64)	Adultos 50 PQRAD NT 50 controles sanos	IAX 6,8 ± 4,7 5,1 ± 3,3 p = 0,043	VOP 9,6 ± 1,3 m/s 5,8 ± 1,1 m/s p < 0,001	No evaluado
Rong (65)	Adultos 1. 32 PQRAD HTA 2. 28 PQRAD NT 3. 25 HTA esenciales 4. 30 normotensos	IMT 0,80 ± 0,05 mm p<0,01 vs 2. 0,68 ± 0,02 mm p<0,01 vs 4. 0,79 ± 0,03 mm 0,56 ± 0,04 mm		No evaluado

Tabla 9. Estudios en relación a la afectación subclínica renal en PQRAD

	Población	Hallazgos		VR
Martínez Vea(66)	42 adultos PQRAD normotensos	19 % microalbuminúricos La MAU se asocia a PAS, ARP e IMVI		No evaluado
Chapman (1994)(67)	Adultos 222 PQRAD + MAU 45 PQRAD proteinuria	HTA 67 % 100% p < 0,001	CI crea 82 ± 2 ml/min 37 ± 4 p < 0,0001	578 ± 32 ml 1190 ± 93 ml p < 0,0001
Gabow 1991(68)	Niños 1. 86 sanos 2. 103 PQ 3. 54 PQ severos 4. 49 PQRAD moderados	Excreción proteínas 2,8 ± 0,2 mg/m ² 3,9 ± 0,3 mg/m ² p < 0,001 vs 1 4,4 ± 0,5 mg/m ² p = 0,005 vs 4 3,3 ± 0,2 mg/m ² p = 0,005		150 ± 10 ml 122 ± 10 ml p < 0,05

Analizando estos estudios podemos objetivar que los pacientes poliquísticos desde fases precoces presentan mayor afectación subclínica de órgano diana en distintas localizaciones que sus controles. En algunos estudios estas diferencias en la afectación orgánica se han atribuido a diferencias en la PA a pesar de ser éstas normales; en otros, las diferencias de PA no han sido analizadas. Pero lo que ha sido muy escasamente evaluado es la relación que esta mayor lesión orgánica pueda tener con el volumen renal. A nivel renal, parece que la mayor excreción urinaria de albúmina se relaciona con aumentos en el volumen renal (68). A nivel cardíaco, en un estudio realizado en niños poliquísticos, se objetivó que los niños hipertensos presentaron mayor IMVI que los hipertensos borderline y éstos que los normotensos, pero únicamente se encontraron diferencias en el volumen renal entre los hipertensos y el resto; en fases precoces, a pesar de que los hipertensos borderline presentaron mayor IMVI que los normotensos, no se objetivaron diferencias en el volumen renal (37).

Por lo tanto, existe escasa información sobre cuál es el volumen renal y cuál es la PA a partir de la cual podemos empezar a detectar mayor afectación subclínica orgánica.

7.3. Beneficios del tratamiento antihipertensivo en PQRAD

Teniendo en cuenta la importancia de la HTA tanto en la progresión de la insuficiencia renal como en el empeoramiento en el perfil cardiovascular de los pacientes poliquísticos (lo cual incide directamente en su morbimortalidad) es pertinente analizar la literatura disponible sobre los beneficios del control tensional en poliquistosis.

En los estudios iniciales en los que se evaluó el papel del control de la PA en la evolución de la enfermedad se incluyeron pacientes poliquísticos hipertensos y con alteración de la función renal. Estos estudios demostraron que un control muy estricto de la PA (< 120/80 mmHg) no implicaba una menor pérdida de función renal en el tiempo (69,70) y que incluso en estadios más avanzados de la enfermedad renal, un control estricto de la PA podría ser perjudicial desde el punto de vista de la función renal (69). Sin embargo, cuando se analiza únicamente el efecto que juega el control estricto de la PA sobre el perfil cardiovascular de estos pacientes, parece que el control estricto de la PA va acompañado de una mayor reducción de la lesión orgánica subclínica a nivel renal y a nivel cardíaco (69 - 71).

Recientemente se han publicado los resultados del estudio HALT – A (13). En este ensayo se incluyeron poliquísticos precoces con función renal normal y mayoritariamente hipertensos, ya que los criterios de inclusión dejaban abierta la posibilidad de incluir pacientes con PA normal–alta y la gran mayoría de pacientes llevaban ya tratamiento antihipertensivo previamente. De nuevo se observó que un control muy estricto de la PA (<110/75 mmHg) no aportaba beneficios en relación a menor pérdida de función renal; sin embargo, dicho control estricto sí que se asociaba a mayor reducción de lesión subclínica de órgano diana y por tanto a una mejoría en el perfil cardiovascular. Las guías actuales de manejo de la HTA en pacientes renales (5,61) aconsejan iniciar tratamiento con cifras de PA \geq 140 o 90 mmHg (no antes) para conseguir un objetivo por debajo de estos valores. Los resultados de estos estudios en

poliquistosis podrían sugerir que al menos en poliquistosis muy precoz cuando todavía la función renal es normal, un control más estricto de la PA aportaría beneficios a nivel cardiovascular con un efecto neutro a nivel de la función renal. No ha sido evaluado hasta la actualidad si los pacientes poliquísticos se beneficiarían de un inicio más precoz del tratamiento antihipertensivo (con cifras de PA normal–alta).

8. Inflamación y PQRAD

El cálculo del riesgo cardiovascular en población general se realiza en base a la valoración de sus factores de riesgo cardiovascular clásicos y la presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular establecida. Aplicando las escalas de cálculo de riesgo podemos predecir el riesgo de un individuo de padecer un episodio cardiovascular en los siguientes años. Recientemente, se han evaluado varios biomarcadores con la finalidad de determinar si su utilización permitiría una mejor clasificación del riesgo cardiovascular futuro de un determinado individuo. En población general los marcadores de inflamación hsPCR e interleuquina 6 se han descrito como marcadores capaces de reclasificar el riesgo cardiovascular de un individuo con bajo riesgo basándose en el cálculo según las escalas clásicas de cálculo de riesgo (72). Estudios experimentales en modelos animales de poliquistosis sugieren que procesos como la inflamación, el estrés oxidativo o la resistencia a la insulina podrían estar implicados en la patogénesis y la progresión de la enfermedad. Estos procesos podrían contribuir al daño cardiovascular de estos individuos. Un estudio previo demostró que los pacientes poliquísticos con insuficiencia renal tenían niveles de IL6 y hsPCR significativamente mayores que los controles sanos pero también que los poliquísticos normotensos o hipertensos con función renal normal. Además, el grupo de poliquísticos con función renal normal (hipertensos y normotensos) también mostraron niveles de estos biomarcadores de inflamación significativamente mayores (73). Es posible que desde fases precoces de poliquistosis estos biomarcadores puedan identificar a pacientes con mayor riesgo.

9. Cistatina C como biomarcador de riesgo cardiovascular y PQRAD

En los últimos años, la cistatina C se ha desarrollado como un potente predictor de eventos cardiovasculares y marcador de eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes con y sin enfermedad renal. Los pacientes con niveles más elevados de cistatina C circulantes presentan un peor perfil cardiovascular: son mayores, tienen más prevalencia de HTA y dislipemia, más antecedentes de enfermedad cardiovascular, mayor índice de masa corporal y mayores concentraciones de PCR. Esta molécula se ha relacionado con el proceso aterosclerótico. Estudios prospectivos en varios escenarios clínicos han mostrado también que los pacientes con incrementos en cistatina C presentan mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y renal. De este modo, la cistatina C parece un biomarcador útil para identificar aquellos pacientes con mayor riesgo cardiovascular de entre aquellos pertenecientes a la categoría de bajo riesgo determinado según la creatinina o fórmulas de filtrado glomerular dependientes de la misma. Incrementos en los niveles de cistatina C parecen ser indicativos de enfermedad renal preclínica y se asocian con resultados cardiovasculares negativos (74,75).

No hay ningún estudio publicado que evalúe el papel de cistatina C como biomarcador de riesgo cardiovascular ni en poliquistosis precoz con función renal normal ni en estadios más avanzados de la enfermedad.

II. HIPÓTESIS

II. HIPÓTESIS

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de mortalidad de los pacientes poliquísticos, siendo la HTA de inicio precoz uno de sus principales determinantes. Además, la aparición de lesión subclínica de órgano diana es más precoz en los poliquísticos que en pacientes hipertensos esenciales. Por otro lado, el volumen renal es un marcador muy importante tanto de progresión de la enfermedad renal como de desarrollo de HTA.

La hipótesis del presente estudio es que en estadios muy precoces de la PQRAD y en ausencia de HTA e insuficiencia renal, la lesión subclínica de órgano diana es mayor en los poliquísticos que en la población sana, y que esta lesión guarda relación con el tamaño renal y con una mayor PA ligada a una hiperactivación del SRAA.

III. OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

Objetivo Principal

Analizar la relación entre el nivel de PA, el tamaño renal y la mayor lesión subclínica de órgano diana en distintos órganos, así como la correlación que ésta tiene con la PA determinada por distintos métodos en pacientes con PQRAD y función renal normal.

Objetivos Secundarios

- Evaluar si la determinación de cistatina C en esta población permite una detección precoz de la pérdida inicial de función renal no detectada mediante las fórmulas de estimación de filtrado glomerular y la relación que ésta pueda tener con el daño vascular.
- Valorar el papel de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona en relación al objetivo primario.
- Valorar el daño endotelial en estadios precoces de PQRAD mediante la determinación de marcadores de daño endotelial.
- Evaluar el papel que pueda jugar la inflamación en el daño orgánico subclínico.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Para poder dar respuesta a los objetivos mencionados, se planteó un estudio observacional y transversal de pacientes con PQRAD en estadios precoces y de un grupo de controles sanos.

2. Pacientes

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes de ambos sexos con edad entre 18 y 50 años
2. Diagnóstico de PQRAD según los criterios de Pei (4) o en ausencia de antecedente familiar de PQRAD objetivar la presencia de al menos 20 quistes de forma bilateral con patrón ecográfico sugestivo de poliquistosis
3. Pacientes sin hipertensión arterial (HTA) definidos estos como ausencia de tratamiento antihipertensivo y cifras de PA en la consulta normales hasta la visita previa a la inclusión en el estudio.
4. Pacientes con función renal normal con filtrado glomerular estimado por MDRD- IDMS >60 ml/min/1,73m².
5. Obtención de consentimiento informado.

Criterios de Exclusión:

1. Embarazo o lactancia.
2. No disposición a cumplir con el protocolo del estudio.
3. Consumidores de alcohol o drogas.

Los pacientes se reclutaron de forma conjunta y sucesivamente desde los Servicios de Nefrología del Hospital del Mar (Barcelona) y de la Fundació

Puigvert (Barcelona) de entre aquellos en seguimiento por PQRAD. El grupo de controles sanos estuvo formado por voluntarios sanos y por individuos sanos que se sometían a evaluación como posibles donantes para trasplante renal de donante vivo.

3. Cálculo muestral

El cálculo del tamaño muestral necesario se realizó en base a las posibles diferencias en la PAD entre el grupo poliquístico y un grupo control sano. En un diseño 2:1, para detectar una diferencia de por lo menos 4 mmHg en la PAD y asumiendo una desviación estándar común de 6, se necesitan 30 controles y 60 pacientes poliquísticos para detectar como estadísticamente significativa esta diferencia. Se establece un error alfa de 0,05, una potencia estadística del 80% y una pérdida máxima de observaciones del 10%.

Adicionalmente, este tamaño muestral permite detectar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para cualquier variable cuantitativa que presente una diferencia mínima equivalente a dos tercios de desviación estándar.

4. Variables de estudio

Parámetros demográficos y antropométricos

Se recogieron los siguientes parámetros de todos los casos y controles:

- Datos demográficos y antecedentes personales: edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular (antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, tabaquismo, dislipemia, glucemia alterada en ayunas, perímetro de cintura), eventos cardiovasculares previos, diabetes mellitus y tratamiento farmacológico.
- Exploración física: peso (kg), talla(m), índice de masa corporal (Kg/m^2), perímetro abdominal (cm) y perímetro de brazo (cm).

Presión Arterial

Se determinó la PA mediante distintos métodos:

- **PA periférica** en la consulta mediante aparato oscilométrico semiautomático de brazo OMRON® M6 (Omron Corporation, Kyoto, Japan), validado por la British Hypertension Society. La determinación de la PA se realizó siguiendo las directrices de toma de PA en la consulta según la Sociedad Europea de HTA (61). La PA se determinó en el brazo de control previamente establecido y con un manguito de tamaño adecuado al perímetro del brazo. La PA en la consulta utilizada fue la media de 3 determinaciones seguidas separadas por un minuto. Se recogieron los datos de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), presión del pulso (PP=PAS-PAD) y frecuencia cardíaca.

- Se estimó la **PA aórtica** por tonometría de aplanamiento radial mediante el dispositivo Sphygmocor® (Atcor Medical, Australia). Para su estimación se siguió la siguiente metodología: introducción de los datos del paciente (edad, sexo, PA periférica en la consulta, peso y talla) en el software de Sphygmocor. Con el paciente en sedestación, se colocó el tonómetro sobre la arteria radial realizando presión suficiente como para poder obtener un buen registro de la onda del pulso durante por lo menos 10 segundos. Mediante un algoritmo propio el software estimó los parámetros de PAS y PAD aórtica, presión del pulso aórtica (PPa), presión de aumento en mmHg e IAx (en %) para frecuencia cardíaca real y para frecuencia cardíaca estimada a 75 latidos por minuto. IAx se representa como un porcentaje de la ratio de la presión de aumento respecto de la presión del pulso central. La presión de aumento se calcula en base a la diferencia entre el primer y el segundo pico sistólico de la onda del pulso a nivel de la aorta ascendente.

- Se instruyó a los pacientes en la **automedida de la presión arterial (AMPA)**: se facilitó a todos los pacientes un aparato oscilométrico validado de brazo OMRON M6 (Omron Corporation®, Kyoto, Japan) para determinar las cifras de PA periférica ambulatorias siguiendo las instrucciones para realización de AMPA diagnóstica de la Sociedad Española de HTA, que consiste en determinar la PA 3 veces separadas

por un minuto en el brazo de referencia por la mañana y por la noche durante 5 días laborables seguidos. La PA definitiva se calculó mediante la realización de la media de la segunda y tercera determinación de la mañana y de la noche de todos los días excepto del primero.

- Se realizó una **MAPA de 24 horas** mediante aparato Spacelabs 90207® (Spacelabs Inc., Richmond, Washington, USA), o Dyasis Integra® (Equimed, Melbourne, Australia) con determinaciones cada 20 minutos durante las horas de día y cada 30 minutos durante las horas de noche. Se determinó el período diurno y nocturno en función de los horarios de sueño y vigilia que los pacientes referían en el diario de la MAPA. Se recogieron los datos de PAS y PAD de día, de noche y de 24h, PAS y PAD máximas de día y de noche, desviaciones estándar de la PAS y PAD de día y de noche, índice de carga sistólico y diastólico de día, de noche y de 24 horas, porcentaje de cambio de la PA media (PAM) de la noche respecto la del día (clasificando así a los pacientes como reductores leves, reductores, reductores extremos o “riser” según establecen las guías de la Sociedad Europea de HTA (61). Se recogieron también la PP de día, de noche y de 24 horas y la frecuencia cardíaca de 24 horas.

Volumen renal

Para calcular el **VR** se realizó una ecografía renal por parte de un único radiólogo experimentado en cada centro y siguiendo un protocolo preestablecido y consensuado. Mediante un corte longitudinal se determinó el diámetro renal máximo y los diámetros transversales y anteroposterior se determinaron realizando un corte transversal a nivel del hilio renal. Se calculó el volumen renal a través de la fórmula de la elipse modificada: $VR = 4/3 \pi (\text{longitud}/2) \times (\text{diámetro AP}/4 + \text{diámetro transversal}/4)^2$ (36). El volumen renal se ajustó a la talla. La realización de la ecografía renal en el grupo de controles permitió asegurar la ausencia de patología renal macroscópica.

Estudio de la lesión subclínica de órgano diana

Se realizó un estudio exhaustivo de afectación orgánica subclínica en distintos órganos: riñón, corazón y sistema arterial.

Riñón

- Se determinó el **cociente albúmina/creatinina** en orina en mg/g. Se calculó la media de 3 tomas obtenidas con la primera micción de la mañana de tres días consecutivos.
- Se solicitó también un sedimento de orina para descartar la presencia de microhematuria, leucocituria o infección de orina que pudiera falsear los resultados en relación a la excreción urinaria de albúmina.

Corazón

- Se realizó un **electrocardiograma** (Cardioline® ar 1200adv Italia) y se calcularon los índices de Sokolow (SV1 + R V6), índice de Cornell (SV3+RaVL) y producto de Cornell (Cornell + 6 mm en mujeres x duración del QRS en mseg)
- Se realizó un **ecocardiograma** mediante ecógrafo Vivid 7 o 9 de General Electrics ® (General Electric Medical Health, Waukesha, WI) por parte de un cardiólogo experimentado en cada centro siguiendo un protocolo preestablecido. La exploración se realizó según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (76). Según esta metodología se valoró el diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo, de la aorta a nivel anular, seno de valsalva, unión sinotubular y aorta ascendente. Para valorar la masa del ventrículo izquierdo se utilizó la fórmula de Devereaux (76). Para el cálculo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se utilizó el método de Simpson en proyección apical de 4 cámaras incluyendo la totalidad de las aurículas. Para la medida de la aurícula izquierda se utilizó el diámetro longitudinal y transversal y el área a partir de la planimetría de la cavidad en la proyección apical de 4 cámaras. En proyección apical de 4 cámaras y aplicando doppler pulsado de flujo mitral a nivel de los bordes de la válvula mitral se midió la velocidad de la onda E, onda A y tiempo de desaceleración de la onda E, calculando también la relación E/A. Mediante doppler tisular con

volumen de muestra en la región lateral del anillo mitral se midió la velocidad de la onda E' y se calculó la relación E/E'. En proyección apical de 3 cámaras y mediante doppler pulsado a nivel del tracto de salida (1cm por debajo del plano valvular aórtica) se registró la señal del doppler sistólico y se midió su VTI en el tracto de salida y mediante doppler continuo de la válvula aórtica se registró la VTI de su señal sistólica. Con estas mediciones y el diámetro del tracto de salida del VI evaluado en proyección paraesternal longitudinal se calcularon los parámetros de gasto cardíaco.

Sistema Arterial

- Se determinó **el Índice de tobillo/brazo (ITB)**. Para ello se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio y una sonda doppler (Dopplex II, Huntleigh Healthcare®) manual de 4-8mHz. Con el paciente en decúbito supino inicialmente se determinó la PAS mediante detección del paso de sangre por la arteria humeral mediante doppler en ambos brazos. Posteriormente, se realizó el mismo procedimiento determinando PAS a nivel de las arterias tibial posterior y pedias de ambas extremidades inferiores. El ITB de cada lado se calculó realizando el cociente entre la PAS más elevada entre la arteria tibial posterior y la arteria pedia / PAS en el brazo con PAS más elevada.

- Se realizó una ecografía carotídea para medir el grosor íntima - media (GIM) y evaluar la presencia de placas. Se utilizó un ecógrafo Esaote MyLab 25® y sonda lineal de 10 mHz utilizándose el software de Siemens® Syngo Arterial Health package para la lectura del GIM. La lectura de las imágenes obtenidas se realizó por un único lector experimentado. El paciente se colocaba en decúbito supino, con el mentón elevado y rotación lateral de la cabeza a 45°C. Con la sonda en situación longitudinal y en modo M se procedía a la obtención de una imagen del GIM a nivel de la arteria carótida común (1 cm distal al bulbo), del bulbo, y de la arteria carótida interna (1 cm próximal al bulbo). Se obtuvieron así 3 imágenes del lado derecho y 3 imágenes del lado izquierdo, recogándose la media de las dos lecturas entre ambos lados para cada sector. Se calculó también el GIM medio de las 6 determinaciones. Se evaluó también la presencia de placas definidas como grosor íntima-media > 1,5mm en los 3

sectores mencionados y en la arteria carótida externa. Las placas se clasificaron en función de sus características ecográficas como:

Tipo I: uniformemente hipoecoica y homogénea.

Tipo II: predominantemente hipoecoica y heterogénea.

Tipo III: predominantemente hiperecogénica y heterogénea.

Tipo IV: uniformemente hiperecogénica y homogénea.

Tipo V: placa calcificada con sombra acústica posterior.

Además, se evaluó el grado de estenosis que las placas pudieran ocasionar en la arteria carótida interna mediante la obtención de velocidades a través del modo power doppler; el grado de estenosis se clasificó según la distribución recogida en la tabla 10.

Tabla 10. Criterios diagnósticos para la evaluación de estenosis carótideas

Grado estenosis	VPS (cm/s) ACI	Ratio VPS ACI/ACC	VFD ACI (cm/s)
<50%	Hasta 125	<2	<40
50-69%	125-230	2-4	40-100
70-99%	>230	>4	>100

- Valoración de la rigidez arterial mediante determinación de la **velocidad de la onda del pulso** (VOP) entre las arterias carótida y femoral a través de Sphygmocor® (Atcor Medical, Australia) y por tonometría por aplanamiento. Con el paciente en decúbito supino se monitorizó electrocardiográficamente la despolarización ventricular. Se introdujo en el software los datos de edad, sexo, talla y cifras de PA periférica en la consulta, además de la distancia entre el manubrio supraesternal y la arteria carótida (distancia proximal en mm) y entre el manubrio supraesternal y la arteria femoral (distancia distal en mm). Se procedió a la obtención de un buen registro de la onda del pulso de por lo menos 10 segundos a nivel carotídeo haciendo lo mismo seguidamente a nivel de la arteria femoral. Una vez obtenidos los registros a ambos niveles el software calculó la VOP en m/s mediante un algoritmo propio.

Determinaciones sanguíneas

- Se midieron en suero, a medida que los pacientes se incluían en el estudio, los siguientes parámetros: glucemia en ayunas mediante método enzimático de referencia utilizando hexoquinasa (Tietz; 2006), colesterol total y sus fracciones LDL y HDL y triglicéridos séricos en ayunas mediante método enzimático colorimétrico (Cobas 8000-701, Roche®), ionograma mediante potenciometría indirecta con electrodos selectivos (Cobas 8000-701, Roche®), ácido úrico mediante test enzimático colorimétrico (Cobas 8000-701, Roche®), creatinina mediante prueba cinética colorimétrica basada en el método de Jaffé (Cobas 8000-701, Roche®) , hsPCR mediante ensayo inmunométrico quimioluminiscente (Test Immunolite 2000 ®, Syemens®), cistatina C mediante prueba inmuno- turbidimétrica potenciada para partículas (Cobas 8000-502, Roche®).

- Se realizó hemograma mediante test pontenciométrico con recuento se partículas y colorimétrico para la hemoglobina (Sysmex XE 2100, Roche®).

- Las determinaciones de aldosterona y de actividad de renina plasmática se realizaron mediante prueba inmuno-turbidimétrica (LOINC®: RIA) en muestra obtenida tras 30 minutos de reposo en decúbito supino del paciente.

- Se calculó el aclaramiento (Cl) de creatinina estimado mediante la fórmula de Cockroft-Gault (Cl creatinina calculado = $(140 - \text{edad}) * \text{peso (Kg)} / 72 * \text{creatinina (mg/dL)}$ aplicando un factor de corrección de 0,85 si el paciente era mujer.

- Se calculó el FGe mediante la fórmula CKD-EPI en función de creatinina y también en función de cistatina para raza blanca.

FGe CKD-EPI creatinina mujeres con creatinina $\leq 0,7$ mg/dl = $144 * (\text{cr}/0,7)^{-0,329} * (0,993)^{\text{edad}}$.

FGe CDK-EPI creatinina mujeres con creatinina $> 0,7$ mg/dl = $144 * (\text{cr}/0,7)^{-1,209} * (0,993)^{\text{edad}}$.

FGe CKD-EPI creatinina varones con creatinina $\leq 0,9$ mg/dl = $141 * (\text{cr}/0,9)^{-0,411} * (0,993)^{\text{edad}}$.

FGe CKD-EPI creatinina varones con creatinina >0,9 mg/dl = $141 \times (cr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{edad}$.

FGe CKD-EPI cistatina C (si cistatina C \leq 0,8) = $133 \times (Cistatina\ C / 0,8)^{-0,499} \times 0,996^{(edad)} \times 0,932$ (si mujer).

FGe CKD-EPI cistatina C (si cistatina C > 0,8) = $133 \times (Cistatina\ C / 0,8)^{-1,328} \times 0,996^{(edad)} \times 0,932$ (si mujer).

Para los siguientes parámetros, las muestras se congelaron a -80°C hasta que se realizaron los análisis:

- Para la determinación de ECA 2 en suero se siguió la siguiente metodología: Se incubaron 20 μ L de suero con un tampón (100 mM Tris - HCl , NaCl 600 mM , 10 μ M ZnCl₂ , pH 7,5) en presencia de inhibidores de la proteasa, incluyendo 100 mM de captopril, 5 μ M de amastatina y 5 μ M de bestatina (Sigma-Aldrich, y 10 μ M de Z - Pro - prolinál (Life Sciences Enzo)). Las muestras se incubaron con 20 μ M de inactivador de sustrato fluorogénico en reacción tamponada (volumen final de la reacción 100 μ L) a 37°C. La actividad sérica de ECA2 se determinó a las 16 horas. Las placas se leyeron utilizando el lector de placas de fluorescencia (Tecan Infinite 200®, TECAN Instruments) a una longitud de onda de excitación y emisión de 320 y 400 nm. Los resultados se expresan en unidades de fluorescencia relativa (RFU/ μ L/h).
- Para la determinación de ECA en suero se siguió la siguiente metodología: se incubaron 20 μ L de suero con tampón borado 0,5 M y N-hippuril-His-Leu 27.3 M, pH 8.3, a 37°C durante 25 minutos. El aducto fluorescente del catabolismo enzimático de L-histidyl-L-leucine se cuantificó fluorométricamente. Las placas se leyeron utilizando un lector de placas fluorescente (Tecan Infinte 200®, TECAN Instruments) a una longitud de onda de excitación y emisión de 360 y 485 nm respectivamente. Las mediciones se realizaron por duplicado y los resultados se expresaron como RFU/ μ l.
- Las determinaciones de dimetilarginina asimétrica (ADMA) e interleukina 6 (IL-6) se realizaron mediante el kit de ELISA de DLD Diagnostika GmbH® y R&D Systems® siguiendo las instrucciones del fabricante.

5. Análisis de los resultados y estadística

Se elaboró una base de datos mediante el paquete estadístico SPSS (versión 15.0), con el que posteriormente se analizaron los resultados. Para aquellos análisis no disponibles en SPSS se utilizó el paquete estadístico MedCalc®.

Los resultados se presentan como la media \pm desviación estándar para las variables de distribución continua; como mediana y rango para las variables de distribución no normal y como frecuencias para las variables categóricas.

Se evaluaró la normalidad de las variables continuas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se aplicó transformación logarítmica a aquellas variables que no seguían una distribución normal reevaluando de nuevo la distribución de las mismas. Para las variables con distribución normal, se compararon los grupos mediante T de Student para muestras con 2 categorías y ANOVA para 3 o más categorías. Para las variables no paramétricas, se utilizaran los test de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis en función de si existían 2 o más categorías. Se utilizó el test de χ^2 para la comparación de variables categóricas. Para el estudio de asociación entre variables se utilizó el coeficiente de correlación lineal de Pearson para variables con distribución normal y para las no paramétricas el coeficiente de correlación de Spearman. Se seleccionaron para los análisis multivariantes aquellas variables con una $p < 0,05$ en el análisis bivariado o bien aquellas que se derivaran del criterio clínico. Se calcularon para cada variable con asociación independiente el odds ratio (OR) y el intervalo de confianza (IC) al 95%.

Para determinar el mejor punto de corte en la predicción de una variable respecto de otra se utilizó el análisis mediante curva ROC (receiver operating characteristic); así, se examinó el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad para predecir la aparición de determinada variable.

Se evaluaron las diferencias en la fuerza de la asociación entre distintas variables con el cálculo del estadístico Z.

Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

6. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de ambos centros hospitalarios.

Todos los pacientes incluidos fueron adecuadamente informados de todos los objetivos y procedimientos del estudio y firmaron su consentimiento antes de cualquier procedimiento relacionado con el mismo. En todo momento se aplicó la Declaración de Helsinki.

V. RESULTADOS

V. RESULTADOS

1. Características basales de la población estudiada

Fueron evaluados un total de 62 pacientes con PQRAD y 28 controles sanos. En la tabla 11 se muestran las características basales demográficas de las poblaciones estudiadas. Entre los poliquísticos y sus controles no existían diferencias en relación a la edad, sexo, variables antropométricas y factores de riesgo cardiovascular previos.

Tabla 11. Datos demográficos y antecedentes personales de riesgo cardiovascular en la población poliquística y los controles

	PQRAD	Controles	p
Edad (años)	33,9 ± 8,5	32,3 ± 7,5	0,381
Sexo (Varones) (%)	40,3	42,9	0,823
IMC (kg/m²)	23,4 ± 3,5	23,5 ± 3,9	0,876
Perímetro abdominal	84,7 ± 9,5	87,5 ± 12,0	0,246
AF ECV precoz (no) (%)	100	96,4	0,138
Hábito tabáquico (si) (%)	14,5	7,1	0,328
Dislipemia (si) (%)	3,2	7,1	0,420
Glucosa basal alterada (si) (%)	3,2	0	0,342

Los resultados se expresan como media ± DS o %

En la tabla 12 se muestran los valores de PA de las poblaciones estudiadas. En relación a las medidas de PA clínica los pacientes poliquísticos mostraron cifras tanto de PAS como de PAD significativamente mayores que los controles. Los pacientes poliquísticos mostraron cifras de PAD ambulatoria tanto por AMPA como por MAPA de día, de noche y de 24 horas significativamente mayores que los controles, pero no se encontraron diferencias en las PAS ambulatoria entre ambos grupos en ninguno de los períodos. Al analizar el ritmo circadiano de la PA mediante MAPA no se objetivaron diferencias entre los grupos, mostrando ambos un patrón reductor de la PA. No se objetivaron diferencias

significativas en la PAS y la PAD aórticas entre ambos grupos ni tampoco en la presión de aumento ni en el índice de aumento. Ambos grupos no mostraron diferencias en la amplificación de la presión del pulso.

Tabla 12. Presión Arterial en la consulta, ambulatoria por AMPA y por MAPA y PA aórtica clínica en la población poliquística y en los controles

	PQRAD	Controles	p
PAS clínica (mmHg)	123,4 ± 13,0	116,8 ± 13,5	0,032
PAD clínica (mmHg)	76,8 ± 9,5	71,9 ± 8,3	0,021
PP clínica (mmHg)	46,6 ± 9,9	44,6 ± 10,2	0,378
PAS AMPA (mmHg)	116,8 ± 11,9	109,2 ± 9,0	0,058
PAD AMPA (mmHg)	75,0 ± 9,0	67,7 ± 6,9	0,018
PAS MAPA día (mmHg)	120,7 ± 12,1	119,6 ± 10,1	0,699
PAD MAPA día (mmHg)	79,8 ± 8,4	74,1 ± 6,7	0,002
PAS MAPA noche (mmHg)	106,8 ± 11,8	105,8 ± 8,6	0,680
PAD MAPA noche (mmHg)	66,5 ± 7,0	61,2 ± 5,6	0,001
% reducción nocturna PAM	14,1 ± 6,0	14,6 ± 6,0	0,675
PAS MAPA 24h (mmHg)	117,0 ± 11,1	115,4 ± 9,4	0,523
PAD MAPA 24h (mmHg)	76,1 ± 7,4	70,0 ± 6,0	<0,001
PAS aórtica (mmHg)	109,5 ± 13,4	103,7 ± 11,5	0,051
PAD aórtica (mmHg)	76,7 ± 9,2	72,9 ± 9,0	0,074
PP aórtica (mmHg)	32,8 ± 7,8	30,8 ± 7,7	0,260
PA (mmHg)	6,7 ± 6,1	5,5 ± 5,3	0,387
IAx 75 lpm (%)	13,9 ± 15,7	12,9 ± 12,3	0,784
APP	1,44 ± 0,24	1,46 ± 0,23	0,713

Los resultados se expresan como media ± DS

En la tablas 13 y 14 se detallan los valores de parámetros bioquímicos generales y función renal estimada. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en los parámetros bioquímicos básicos relacionados con factores de riesgo cardiovascular (glucemia, perfil lipídico y ácido úrico). Tampoco en la función renal estimada mediante los valores de creatinina o el inverso de la

creatinina, fórmulas de estimación de FG dependientes de creatinina, cistatina, inverso de cistatina o fórmulas de estimación de FG dependientes de cistatina.

Tabla 13. Datos bioquímicos generales en la población poliquística y en los controles

	PQRAD	Controles	p
Glucemia (mg/dL)	89,2 ± 9,2	89,0 ± 6,4	0,932
Colesterol Total (mg/dL)	175,7 ± 29,3	164,2 ± 32,6	0,100
Colesterol LDL (mg/dL)	101,1 ± 27,1	93,6 ± 26,8	0,229
Colesterol HDL (mg/dL)	61,3 ± 15,2	58,7 ± 13,3	0,437
Triglicéridos (mg/dL)	70,3 ± 33,0	60,9 ± 23,6	0,179
Sodio plasmático (mmol/L)	140,6 ± 1,8	140,3±1,9	0,562
Potasio plasmático (mmol/L)	4,2±0,3	4,2±0,3	0,811
Ácido úrico (mg/dL)	4,4±1,2	4,6±1,1	0,419
Hemoglobina (g/dL)	13,3± 1,3	13,7±1,5	0,292

Los resultados se expresan como media ± DS

Tabla 14. Función renal en la población poliquística y en los controles

	PQRAD	Controles	p
Creatinina (cre) (mg/dL)	0,81 ± 0,17	0,79 ± 0,14	0,624
1/creatinina	1,27 ± 0,25	1,29 ± 0,24	0,752
Cl creatinina CG (ml/min/1,73m²)	112,7 ± 25,0	114,2 ± 20,0	0,787
FGe CKDEPI cre (ml/min/1,73m²)	105,1 ± 14,7	108,3 ± 10,2	0,305
Cistatina C (cis) (mg/dL)	0,72 ± 0,15	0,73 ± 0,12	0,752
1/ cistatina C	1,43 ± 0,26	1,40 ± 0,28	0,656
FGe CKD-EPI cis (ml/min/1,73m²)	116,3 ± 16,4	116,7 ± 13,7	0,907
FGe CKD-EPI cre + cis (ml/min/1,73m²)	112,4 ± 15,4	113,8 ± 11,1	0,670

Los resultados se expresan como media ± DS

Los poliquísticos tampoco mostraron niveles más elevados en marcadores de inflamación (IL6 y hsPCR), marcadores de disfunción endotelial (ADMA) ni en los niveles de cistatina como biomarcador de riesgo cardiovascular (tabla 15).

En relación al estudio del SRAA, los poliquísticos mostraron niveles significativamente más bajos de aldosterona y más elevados de ECA, sin diferencias en el resto de parámetros estudiados (ARP y ECA 2) (tabla 16).

Tabla 15. Marcadores de inflamación, disfunción endotelial y riesgo cardiovascular en la población poliquística y en los controles

	PQRAD	Controles	p
hsPCR (mg/dL)	0,05 [0,02 – 0,16]	0,09 [0,04 – 0,26]	0,733
IL 6 (pg/mL)	0,52 [0,40 – 0,93]	0,65 [0,49 – 1,04]	0,080
ADMA (µmol/L)	0,454 ± 0,106	0,441 ± 0,079	0,562
Cistatina C (mg/dL)	0,72 ± 0,15	0,73 ± 0,12	0,752

Los resultados se expresan como media ± DS y mediana [rango intercuartil]

Tabla 16. Sistema renina - angiotensina - aldosterona en la población poliquística y en los controles

	PQRAD	Controles	p
ARP (ng/mL/h)	0,57 [0,30 – 0,91]	0,50 [0,27 – 0,69]	0,245
Aldosterona (pg/mL)	61,8 [41,0 – 111,1]	128,8 [50,2 – 159,2]	0,035
ECA (RFU/µL)	1796 ± 430	1520 ± 318	0,001
ECA 2 (µL/h)	22,39 ± 4,02	21,59 ± 7,46	0,514

Los resultados se expresan como media ± DS y mediana [rango intercuartil]

En la tabla 17 se recogen los parámetros analizados de lesión subclínica de órgano diana. Los poliquísticos presentaban de forma significativa un peor perfil cardiovascular en relación a una mayor afectación subclínica de órgano diana a nivel renal (mayor EUA), vascular (mayor GIM) y cardíaco (mayor IMVI). Además, la prevalencia de valvulopatías como la insuficiencia aórtica y sobre todo, la insuficiencia mitral, fue significativamente mayor en los pacientes poliquísticos que en los controles sanos (Tabla 18).

Tabla 17. Lesión subclínica de órgano diana en la población poliquística y en los controles

	PQRAD	Controles	p
EUA (mg/g)	10,32 [6,18 – 22,79]	4,65 [2,36 – 5,89]	<0,001
VOP (m/s)	6,76 ± 1,05	6,83 ± 1,17	0,786
GIMcc (mm)	0,526 ± 0,099	0,483 ± 0,070	0,047
GIMbc (mm)	0,558 ± 0,141	0,505 ± 0,116	0,102
GIMci (mm)	0,506 ± 0,107	0,422 ± 0,071	0,001
GIM medio (mm)	0,532 ± 0,088	0,473 ± 0,075	0,004
Sokolow (mm)	26 ± 10	26 ± 20	0,883
Producto Cornell (mm x mseg)	1054,4 ± 548,7	736,2 ± 369,6	0,011
TIV /sc (mm/m2)	5,47 ± 0,75	5,24 ± 0,72	0,190
PP/sc (mm/m2)	5,16 ± 0,68	4,95 ± 0,67	0,178
IRVI	0,37 ± 0,1	0,37 ± 0,01	0,970
Diámetro AI/sc (mm/m2)	19,39 ± 2,19	18,95 ± 1,99	0,376
MVI (g)	161,2 ± 41,5	141,8 ± 44,6	0,051
IMVI (g/m²)	90,9 ± 17,7	79,8 ± 17,8	0,008
E/A	1,65 ± 0,50	1,76 ± 0,61	0,391
E/EA	5,21 ± 1,21	5,18 ± 1,24	0,929

Los resultados se expresan como media ± DS. En el caso de la EUA también como mediana [rango intercuartil]

Tabla 18. Prevalencia de valvulopatías en la población poliquística y en los controles

	PQRAD	Controles	p
IAo ligera (%)	7 (11,3)	0 (0)	0,007
IM ligera (%)	33 (53,2)	3 (10,7)	<0,001
ITr ligera (%)	29 (46,8)	9 (32,1)	NS

Los resultados se expresan como %

En la tabla 19 se detalla el volumen renal. Dado que la correlación entre el VR total y el VR total ajustado a talla era muy significativa ($r = 0,992$, $p < 0,001$), se utilizó la variable de VR total sin ajustar para el resto del estudio. Además, para los análisis posteriores, se establecieron tres grupos según los tres terciles de volumen renal. Los valores que correspondieron a cada uno de los grupos fueron: 1^{er} tercil VR <546ml, 2^o tercil VR entre 546 y 800,6 ml y 3^{er} tercil VR > 800,6 ml.

Tabla 19. Volumen renal total y ajustado por talla en la población poliquística y en los controles

	PQRAD	Controles (n=7)	p
VR total	677 [511 – 1000]	264 [224 – 327]	<0.001
VR total /talla	402 [303 – 569]	158 [134 – 195]	<0.001

Los resultados se expresan como media \pm DS y mediana [rango intercuartil]

2. Presión arterial, volumen renal y lesión subclínica de órgano diana en la población poliquística

2.1 Presión Arterial

Se evaluó la correlación entre los diferentes métodos de determinación de la PA. Comparando los dos métodos de lectura de PA clínica, se objetivó una buena correlación entre la PAS clínica periférica y la PAS aórtica ($r = 0,808$, $p < 0,001$) y entre la PAD clínica periférica y la PAD aórtica ($r = 0,919$, $p < 0,001$).

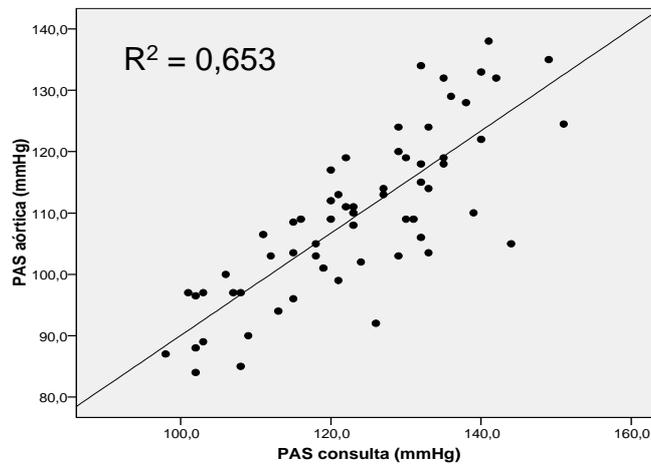


Figura 12a. Correlación PAS clínica - PAS aórtica

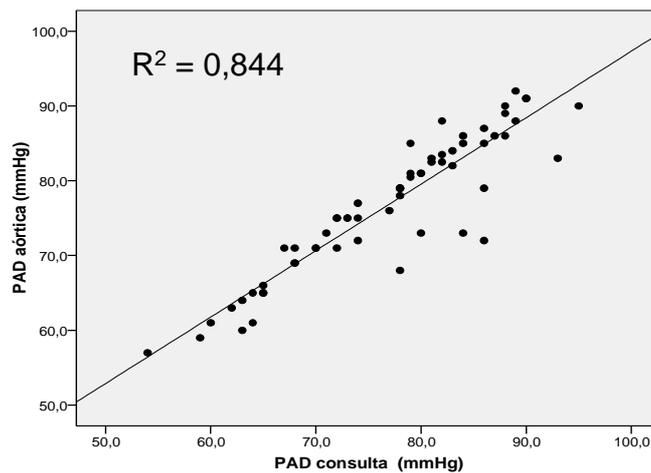


Figura 12b. Correlación PAD clínica - PAD aórtica

En relación a los métodos de lectura de PA ambulatoria, la PAD por AMPA mostró una aceptable correlación con la PAD por MAPA (MAPA de 24h: $r = 0,764, p < 0,001$, MAPA de día: $r = 0,771, p < 0,001$, MAPA de noche: $r = 0,634, p < 0,001$) (Figura 13 a, b, c).

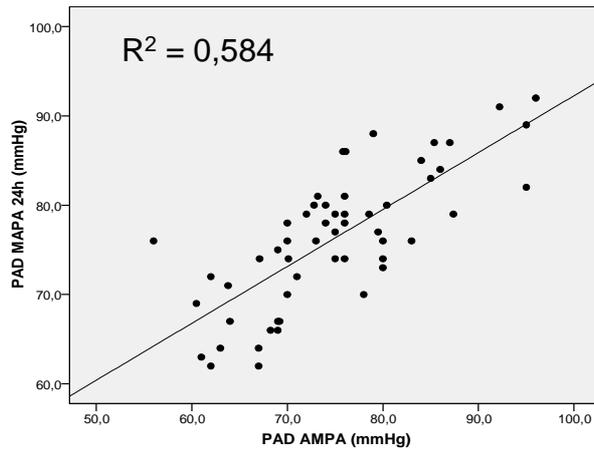


Figura 13a. Correlación PAD AMPA - PAD MAPA 24h

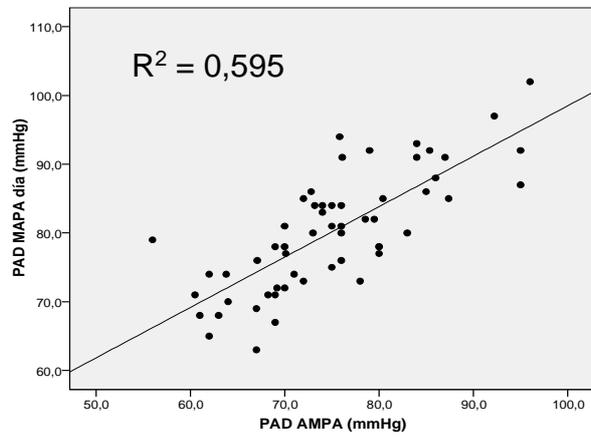


Figura 13b. Correlación PAD AMPA - PAD MAPA día

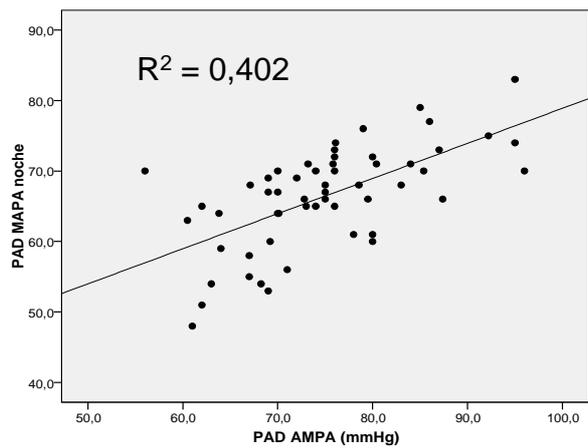


Figura 13c. Correlación PAD AMPA - PAD MAPA noche

La correlación que se objetivó entre la PAS por AMPA y por MAPA de 24h también fue significativa, pero en menor grado que la que se observó con la PAD: (MAPA de 24h $r = 0,471$, $p < 0,001$; de día $r = 0,502$, $p < 0,001$; de noche $r = 0,352$, $p < 0,008$) (figuras 14 d,e,f).

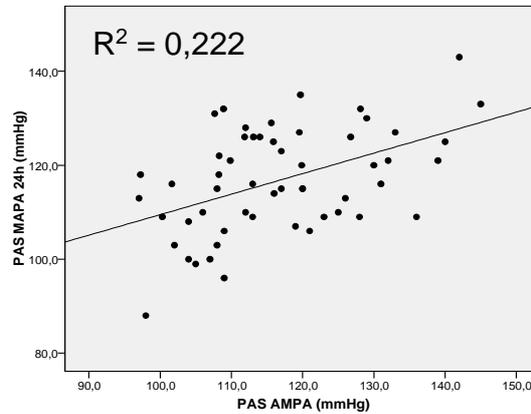


Figura 14d. Correlación PAS AMPA- PAS MAPA 24h

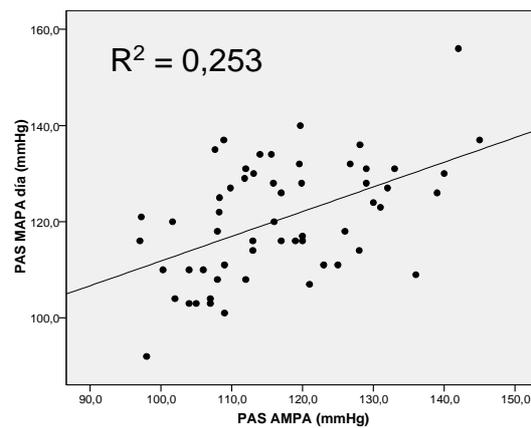


Figura 14e. Correlación PAS AMPA - PAS MAPA día

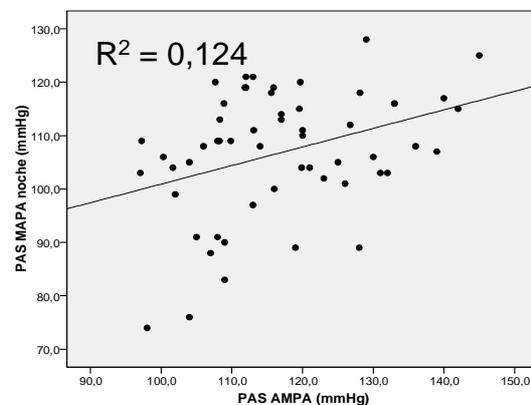


Figura 14f. Correlación PAS AMPA - PAS MAPA noche

Las medidas repetidas de PA ambulatoria permiten confirmar el diagnóstico de HTA ante el hallazgo de PA elevada en la consulta. Teniendo en cuenta este hecho, y a pesar de que la inclusión de pacientes se hizo si tenían constatación de normotensión en la historia clínica, su evaluación a la inclusión del estudio y con posterioridad permitió distribuirlos en 4 grupos en función de las cifras de PA clínica y ambulatoria (Tabla 20):

- **Normotensión:** cifras de PA en la consulta normales ($< 140/90$ mmHg) y ambulatorias normales (MAPA 24 horas $< 130/80$ mmHg y AMPA $< 135/85$ mmHg).
- **HTA verdadera:** pacientes con cifras de PA elevadas en la consulta (≥ 140 y/o ≥ 90 mmHg), ≥ 130 o ≥ 80 mmHg por MAPA de 24 horas o ≥ 135 y/o ≥ 85 mmHg por AMPA.
- **HTA de bata blanca:** pacientes con cifras de PA elevadas en la consulta pero normales ambulatoriamente
- **HTA enmascarada:** cifras de PA normales en la consulta pero patológicas ambulatoriamente.

Tabla 20. Clasificación de los pacientes poliquísticos en función de la PA en la consulta y ambulatoria por AMPA y MAPA 24h

N= 62	AMPA $<135/85$	AMPA ≥ 135 o ≥ 85
PA clínica $<140/90$	46 (normotensión)	7 (HTA enmascarada)
PA clínica ≥ 140 o ≥ 90	6 (HTA bata blanca)	3 (HTA verdadera)
N= 62	MAPA 24h $<130/80$	MAPA 24h ≥ 130 o ≥ 80
PA clínica $< 140/90$	42 (normotensión)	10 (HTA enmascarada)
PA clínica ≥ 140 o ≥ 90	1 (HTA bata blanca)	9 (HTA verdadera)

Analizando los datos de la AMPA y la PA clínica, 46 pacientes mostraron cifras de PA normales tanto clínicas como por AMPA. Tres pacientes presentaron cifras de PA clínica y por AMPA diagnósticas de HTA (HTA verdadera) y siete pacientes que presentaron cifras de PA clínica normales terminaron mostrando

cifras de PA por AMPA patológicas (HTA enmascarada). Seis pacientes mostraron cifras de PA en la consulta elevadas con AMPA normal (HTA de bata blanca). Por consiguiente, según las cifras de PA ambulatorias por AMPA en la población estudiada (sin diagnóstico de HTA en el momento de la inclusión en el estudio), la prevalencia de HTA enmascarada fue del 11,3%, HTA bata blanca 9,7%, HTA verdadera del 4,8% y 74,2% resultaron normotensos estrictos (tabla 20, figura 15). La realización de la AMPA llevó a cambiar el diagnóstico en relación a la PA, y por lo tanto, a plantear inicio de tratamiento antihipertensivo, en 10 pacientes (16,12% de la muestra estudiada).

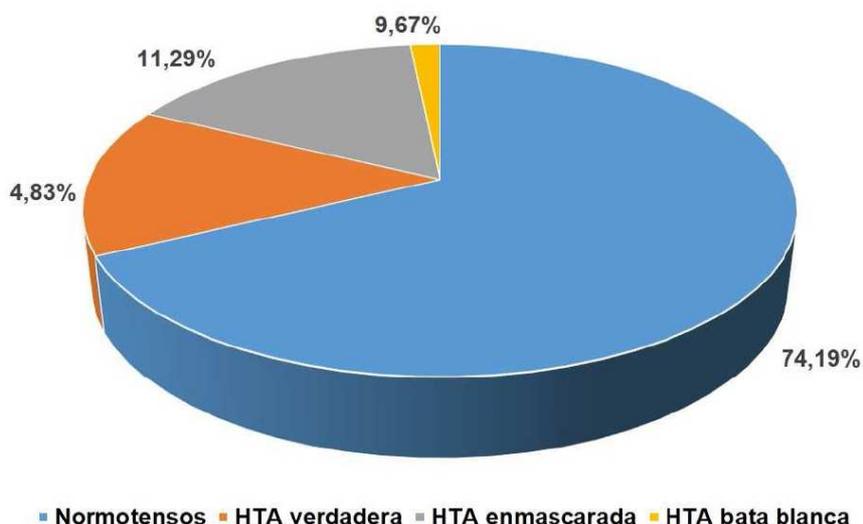


Figura 15. Diagnóstico en relación a la PA clínica y la PA ambulatoria por AMPA

El mismo análisis llevado a cabo con las cifras de PA ambulatoria por MAPA, mostró una prevalencia de HTA enmascarada del 16,1%, del 1,6% la de HTA de bata blanca, del 14,5% de HTA verdadera y el 67,7% resultaron ser normotensos estrictos (tabla 20, figura 16). La realización de la MAPA, llevó a cambiar el diagnóstico en relación a la PA y por lo tanto, a plantear inicio de tratamiento antihipertensivo, a 19 pacientes (30,6% de la muestra estudiada). Por lo tanto, la realización de la MAPA, permite identificar más pacientes en riesgo que la realización de la AMPA. Ante estos hallazgos, para los siguientes análisis, se utilizará la MAPA como medida de PA ambulatoria de referencia.

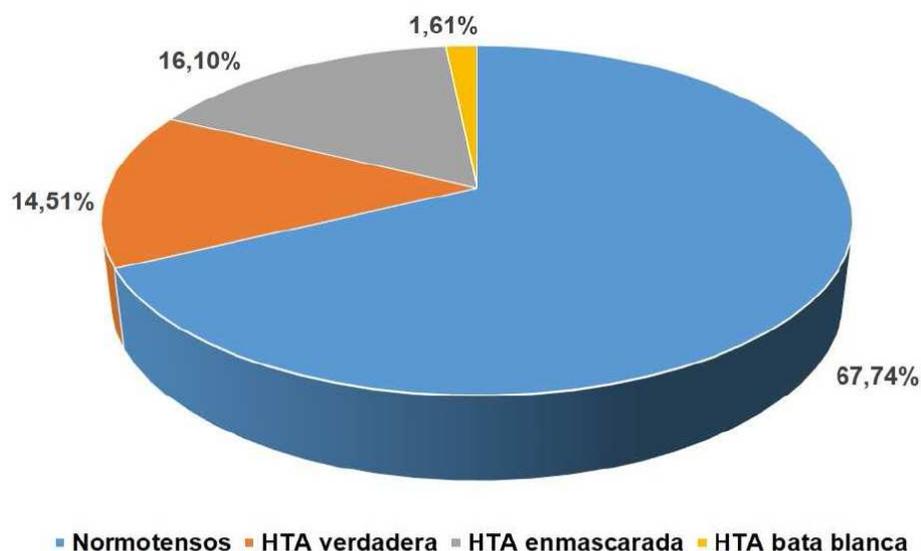


Figura 16. Diagnóstico en relación a la PA clínica y la PA ambulatoria por MAPA de 24 horas

2.2. Volumen renal y presión arterial

El VR total en los pacientes poliquísticos se correlacionó con todas las medidas de PA (Tabla 21).

Tabla 21. Correlación entre el VR total y la PA por distintos métodos

VR		PASc	PADc	PASa	PADa	PAS MAPA 24h	PAD MAPA 24h
	r	0,256	0,368	0,372	0,411	0,343	0,484
	p	0,044	0,003	0,003	0,001	0,007	< 0,001

A pesar de objetivarse una tendencia a una correlación más estrecha entre la PAD y el VR que entre la PAS y el VR las diferencias de correlación no resultaron estadísticamente significativas ($z = 0,91$, $p = 0,363$ para PAS MAPA 24h – VR vs PAD MAPA 24h – VR).

La correlación entre la PASa en la consulta y el VR tampoco resultó significativamente mayor que la correlación entre la PAS clínica y el VR ($z = 0,7$, $p = 0,484$).

Al evaluar la relación entre el VR y el diagnóstico de HTA, los nueve pacientes diagnosticados de HTA verdadera pertenecían a los grupos de segundo y tercer tercil de VR (VR total > 546 ml). Pero de los diez pacientes del grupo de HTA enmascarada, dos pertenecían al grupo del primer tercil de VR (VR < 546 ml).

2.3. Volumen renal y lesión de órgano diana

Se estudiaron también las correlaciones entre el VR y la afectación subclínica de órgano diana. Se muestran los resultados en la tabla 22.

Tabla 22. Correlaciones entre el volumen renal y los diversos parámetros de afectación subclínica de órgano diana.

VR		VOP	APP	IAx	GIM	IMVI	IRVI	E/A	E/E'	EUA
	r	0,342	-0,218	0,227	0,039	0,150	0,259	-0,231	0,009	0,503
	p	0,007	0,089	0,076	0,767	0,241	0,042	0,079	0,949	<0,001

En el análisis univariado el VR total se correlacionó con una mayor rigidez arterial determinada por una mayor VOP, con un mayor remodelado ventricular izquierdo y con mayor excreción urinaria de albúmina.

2.4. Presión arterial y lesión de órgano diana

A) PA y lesión subclínica de órgano diana a nivel renal (EUA)

Se estudiaron las correlaciones de la EUA medida por el índice albúmina/creatinina en orina con las distintas variables de PA (tabla 23). Se observó una correlación significativa de la EUA con la PAD clínica ($r = 0,335$, $p = 0,008$), PAD aórtica ($r = 0,304$, $p = 0,016$) y la PAD por MAPA de 24 horas ($r = 0,308$, $p = 0,017$). La EUA no mostró correlación significativa con ninguna de

las medidas de PAS (PAS clínica: $r = 0,162$, $p = 0,208$; PASa: $r = 0,247$, $p = 0,053$; PAS MAPA 24 horas: $r = 0,119$, $p = 0,366$).

Tabla 23. Correlaciones entre la excreción urinaria de albúmina y la presión arterial

EUA		PASc	PADc	PASa	PADa	PAS MAPA 24h	PAD MAPA 24h
	r	0,162	0,355	0,247	0,304	0,119	0,308
	p	0,208	0,008	0,053	0,016	0,366	0,017

Un 19,4% de los pacientes estudiados mostraron un índice albúmina/creatinina > 30mg/g y fueron diagnosticados de microalbuminúricos. Al comparar el grupo de pacientes normoalbuminúricos con los microalbuminúricos se objetivó que éstos presentaban de forma significativa mayor IMC, mayores cifras de PA y cifras más elevadas de glucemia y colesterol LDL. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la función renal medida con las fórmulas derivadas de la creatinina. Sin embargo, los microalbuminúricos presentaron mayores niveles de cistatina C y peor función renal estimada mediante la fórmula CKD-EPI dependiente de cistatina C. No se observaron diferencias significativas en los diversos parámetros del sistema renina angiotensina. Por otro lado, los poliquísticos microalbuminúricos mostraron valores significativamente más altos de VR. Estos resultados se muestran en la tabla 24.

Tabla 24. Comparación de características demográficas, presión arterial, parámetros bioquímicos básicos, función renal y volumen renal entre los poliquísticos normoalbuminúricos y los microalbuminúricos

	Normoalbuminúricos n= 50	Microalbuminúricos n= 12	p
Edad (años)	33,1 ± 8,9	37,2 ± 6,4	0,139
Sexo (varones) (%)	19 (38%)	6 (50%)	0,090
IMC	22,9 ± 3,0	25,4 ± 4,8	0,025
PAS clínica (mmHg)	122,5 ± 12,5	127,0 ± 14,9	0,287
PAD clínica (mmHg)	75,3 ± 8,9	83,0 ± 9,6	0,010
PAS aórtica (mmHg)	107,5 ± 12,3	117,9 ± 15,1	0,015
PAD aórtica (mmHg)	75,2 ± 8,4	83,1 ± 9,7	0,006
PAS MAPA 24h (mmHg)	115,9 ± 11,1	121,4 ± 10,5	0,123
PAD MAPA 24h (mmHg)	74,6 ± 6,7	82,0 ± 7,3	0,001
Glucemia (mg/dL)	87,5 ± 8,2	96,2 ± 9,9	0,002
CT (mg/dL)	173,0 ± 27,1	187,1 ± 36,4	0,137
LDLc (mg/dL)	97,2 ± 24,6	117,4 ± 32,3	0,019
HDLc (mg/dL)	63,0 ± 15,0	54,0 ± 14,7	0,066
Ácido úrico (mg/dL)	4,3 ± 1,2	4,4 ± 1,5	0,841
Creatinina (mg/dL)	0,80 ± 0,14	0,88 ± 0,24	0,122
FGe CKDEPI cre (ml/min/1,73m²)	106,8 ± 13,9	98,1 ± 16,5	0,065
Cistatina C (mg/dL)	0,69 ± 0,12	0,83 ± 0,21	0,005
FGe CKDEPI cis (ml/min/1,73m²)	119,3 ± 13,6	102,6 ± 21,5	0,002
ARP (ng/mL/h)	0,57 [0,30 - 0,85]	0,85 [0,31 - 1,26]	0,364
Aldosterona (pg/mL)	60,5 [39,2 - 108,8]	81,8 [50,2 - 132,2]	0,402
ECA (RFU/μL)	1784,9 ± 419,3	1852,4 ± 501,0	0,655
ECA 2 (μL/h)	22,43 ± 3,87	22,19 ± 4,93	0,867
VR (ml)	625 [500 - 803]	1405 [800 - 1757]	<0,001

Los pacientes poliquísticos microalbuminúricos presentaron una VOP mayor que los normoalbuminúricos, mientras que no mostraron diferencias relevantes en otros parámetros de LOD como el GIM, el IMVI o el IRVI (tabla 25).

Tabla 25. Comparación de la lesión subclínica de órgano diana a nivel vascular y cardíaco entre poliquísticos normoalbuminúricos y microalbuminúricos

	Normoalbuminúricos n= 50	Microalbuminúricos n= 12	p
VOP (m/s)	6,6 ± 1,0	7,4 ± 0,9	0,013
GIM (mm)	0,522 ± 0,090	0,577 ± 0,068	0,060
IMVI (g/m²)	90,7 ± 18,1	91,7 ± 16,5	0,861
IRVI	0,37 ± 0,05	0,39 ± 0,09	0,170

Los pacientes microalbuminúricos mostraron cifras más elevadas de IL6 y ciastatina C que los normoalbuminúricos, diferencias que no se detectaron en otros biomarcadores inflamatorios como hsPCR o de disfunción endotelial como ADMA (tabla 26).

Tabla 26. Comparación de actividad SRAA y marcadores de inflamación, disfunción endotelial y riesgo cardiovascular entre poliquísticos normoalbuminúricos y microalbuminúricos

	Normoalbuminúricos n= 50	Microalbuminúricos n= 12	p
hsPCR (mg/dL)	0,045 [0,020 - 0,140]	0,060 [0,050 - 0,290]	0,099
IL 6 (pg/mL)	0,50[0,38 - 0,73]	1,03 [0,53 - 2,40]	0,007
ADMA (µmol/L)	0,44 ± 0,11	0,50 ± 0,09	0,117
Cistatina C (mg/dL)	0,69 ± 0,12	0,83 ± 0,21	0,005

Dada la estrecha correlación entre la EUA y la PA y el VR, se realizó un análisis multivariado, objetivándose que el VR total era el único parámetro que

se correlacionaba de forma independiente con la EUA ($R= 0,630$, $p < 0,001$) (tabla 27).

Tabla 27. Modelo multivariado para la EUA.

	β	95% IC	p
Edad (años)	-0,002	-1,153; 1,130	0,984
Sexo	0,056	-15,866; 24,674	0,665
IMC (kg/m²)	0,119	-1,621; 4,299	0,368
Glucemia (mg/dL)	0,140	-0,467; 1,737	0,253
Cistatina C (mg/dL)	0,240	-4,421; 129,125	0,067
PAD MAPA 24h (mmHg)	0,032	-1,397;1,747	0,824
VR total (mL)	0,405	0,012; 0,059	0,004

En la población estudiada, la prevalencia de microalbuminuria (cociente albúmina/creatinina en orina $> 30\text{mg/g}$) era del 19,4%. Teniendo en cuenta este valor que determina el diagnóstico de microalbuminuria, se realizó un análisis mediante curva ROC (figura 17) que mostró, con una sensibilidad del 90,9% y una especificidad del 75,5% que un VR total ≥ 800 ml se asociaba con la presencia de microalbuminuria (AUC 0,839 (0,674 – 1) $p 0,001$).

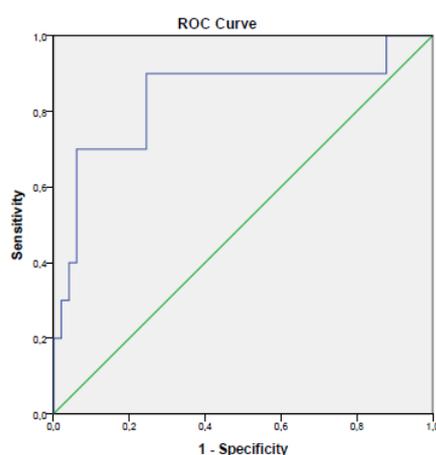


Figura 17. Curva ROC de predicción de microalbuminuria según el VR

B) PA y lesión subclínica de órgano diana a nivel arterial (VOP, IAx, APP y GIM)

Los marcadores de rigidez arterial (VOP, IAx y APP) presentaron una correlación significativa entre ellos (Figuras 18a, b y c) (IAx – VOP $r = 0,526$, $p < 0,001$; IAx – APP $r = -0,712$, $p < 0,001$; VOP-APP $r = -0,458$, $p < 0,001$).

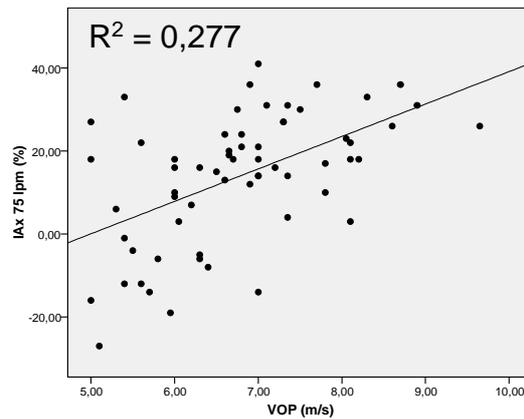


Figura 18a. Correlación VOP - IAx

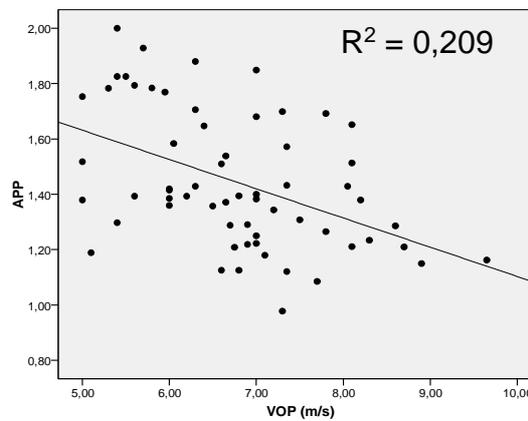


Figura 18b. Correlación VOP - APP

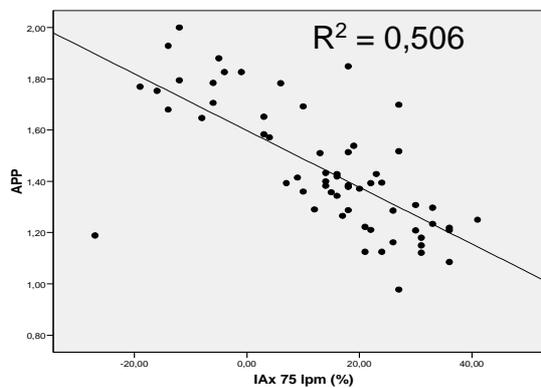


Figura 18c. Correlación IAx - APP

Sin embargo, el GIM no mostró correlación significativa con ninguno de los tres parámetros de rigidez arterial. La VOP resultó ser el único parámetro de rigidez arterial que se correlacionaba de forma significativa con la PAS y PAD obtenidas mediante todos los métodos ($p < 0,001$ para todas las determinaciones). Tanto el IAx como la APP se correlacionaron con todas las medidas de PAD (PAD clínica $r = 0,598$, $p < 0,001$ y $r = -0,479$, $p < 0,001$ respectivamente; PADa $r = 0,593$, $p < 0,001$ y $r = -0,480$, $p < 0,001$ respectivamente; PAD MAPA 24h $r = 0,401$, $p < 0,001$ y $r = -0,334$, $p = 0,009$ respectivamente) pero únicamente con la PASa ($r = 0,513$, $p < 0,001$ y $r = -0,590$, $p < 0,001$ respectivamente). En cambio, el GIM únicamente se correlacionó de forma débilmente significativa con la PAD por MAPA 24h ($r = 0,279$, $p = 0,034$). Se muestran los resultados en la tabla 28.

Tabla 28. Correlaciones entre las distintas medidas de PA y los marcadores de lesión subclínica de órgano diana a nivel vascular.

		VOP (m/s)	IAx 75 lpm (%)	APP	GIM (mm)
PAS clínica (mmHg)	r	0,346	0,171	- 0,112	0,190
	p	0,006	0,185	0,387	0,146
PAD clínica (mmHg)	r	0,533	0,598	- 0,479	0,127
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,335
PAS aórtica (mmHg)	r	0,588	0,513	- 0,590	0,246
	p	<0,001	<0,001	0,001	0,058
PAD aórtica (mmHg)	r	0,611	0,593	- 0,480	0,132
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,313
PAS MAPA 24h (mmHg)	r	0,425	0,080	- 0,048	- 0,079
	p	0,001	0,541	0,715	0,554
PAD MAPA 24h (mmHg)	r	0,473	0,401	- 0,334	0,279
	p	<0,001	0,001	0,009	0,034

Teniendo en cuenta que la VOP era el marcador de lesión subclínica de órgano diana a nivel vascular que mejor se correlacionaba tanto con el VR como con la PA, se realizó un análisis multivariante incluyendo en el modelo otras variables que se correlacionaban con la VOP en la población estudiada. Los niveles de Cistatina C séricos y la PAD fueron los únicos parámetros que se asociaron con la VOP de forma independiente (tabla 29).

Tabla 29. Modelo multivariado para VOP

	β	95% IC	p
IMC (kg/m²)	0,083	- 0,042; 0,093	0,453
Edad (años)	0,091	- 0,019; 0,041	0,453
Sexo	0,171	- 0,122; 0,855	0,138
PAD aórtica (mmHg)	0,422	0,022;0,076	0,001
Colesterol total (mg/dL)	0,104	- 0,005; 0,013	0,387
Cistatina C (mg/dL)	0,326	0,692; 3,933	0,006
VR total (mL)	0,046	0,000; 0,001	0,688

C) PA y lesión subclínica de órgano diana a nivel cardíaco (IMVI, RVI, E/A, E/E')

El IMVI únicamente mostró correlación significativa con la PAS clínica ($r = 0,401$, $p = 0,001$) y de modo marginal con la PAD por MAPA 24h ($r = 0,257$, $p = 0,048$) mientras que el IRVI la mostró con las PAS clínica ($r = 0,395$, $p = 0,001$) la PAD clínica ($r = 0,358$, $p = 0,004$), la PASa ($r = 0,377$, $p = 0,003$) y la PADa ($r = 0,334$, $p = 0,008$). (Tabla 30)

En relación a los parámetros de disfunción diastólica, el índice E/A mostró una correlación negativa y estadísticamente significativa con la PAD clínica ($r = -0,466$, $p < 0,001$) y la PADa $r = -0,417$, $p = 0,001$). El índice E/E' no mostró correlación con ninguno de las determinaciones de PA (Tabla 30).

Tabla 30. Correlaciones entre las distintas medidas de PA y los marcadores de lesión subclínica de órgano diana a nivel cardíaco.

		IMVI (g/m²)	IRVI	E/A	E/E'
PAS clínica (mmHg)	r	0,401	0,395	- 0,195	0,008
	p	0,001	0,001	0,139	0,954
PAD clínica (mmHg)	r	0,080	0,358	- 0,466	0,201
	p	0,538	0,004	<0,001	0,128
PAS aórtica (mmHg)	r	0,246	0,377	- 0,240	0,072
	p	0,054	0,008	0,067	0,589
PAD aórtica (mmHg)	r	0,024	0,334	- 0,417	0,129
	p	0,853	0,008	0,001	0,329
PAS MAPA 24h (mmHg)	r	0,148	0,117	- 0,004	0,111
	p	0,259	0,372	0,977	0,412
PAD MAPA 24h (mmHg)	r	0,257	0,203	- 0,246	0,160
	p	0,048	0,119	0,065	0,236

2.5. Afectación cardiovascular global según volumen renal

Teniendo en cuenta las correlaciones entre VR, PA y lesión subclínica de órgano diana a distintos niveles, se quiso determinar el VR a partir del cual se podían detectar mayores cifras de PA y de lesión subclínica de órgano diana respecto de la población control sana. Para ello, se distribuyó el grupo de poliquísticos en tres terciles según su VR (1^{er} <546 ml, 2^o 546-800,6 ml y 3^{er} >800,6 ml). No se encontraron diferencias en relación a edad, sexo e IMC entre los controles y cada uno de los terciles de VR ni entre los terciles de VR entre ellos.

La PA fue similar en poliquísticos con primer tercil de VR y controles sanos. También fue similar entre poliquísticos en 2^o tercil de VR y controles, salvo la PAD medida por MAPA 24h, que resultó ser significativamente superior en los pacientes (74,7±7,8 vs 70,0±6,0 mmHg, p=0,021). Las medidas de PA en los

poliquísticos con mayor VR (tercer tercil) resultaron todas significativamente superiores a las de los controles, especialmente la PAD por MAPA de 24h. Se encontraron también diferencias estadísticamente significativas en todos los valores de PA al comparar el 3^{er} tercil con el 1^{er} tercil, así como en la PAD aórtica y la PAD por MAPA de 24 horas entre el 2^o tercil y el 3^{er} tercil de VR. La PAD por MAPA 24h resultó ser el primer parámetro de PA que presentaba una elevación significativa a medida que aumentaba el VR; sin embargo, el porcentaje de cambio de PAD por MAPA de 24horas a lo largo de los terciles de VR ($10,2 \pm 9,2$ %) no fue significativamente mayor al porcentaje de cambio de la PAS por MAPA de 24horas a lo largo de los terciles de VR ($7,9 \pm 8,3$ %) ($p = 0,285$).

Estos resultados se recogen en la tabla 31 y las figuras 19,20 y 21.

Tabla 31. Presión arterial y volumen renal.

	Controles (n=28)	1^{er} Tercil VR (n=21)	2^o Tercil VR (n=21)	3^{er} Tercil VR (n=20)
PAS clínica	116,8 ± 13,5	118,7±11,7	123,6±13,1	127,5±14,0*[∞]
PAD clínica	71,9±8,3	73,7±8,0	76,3±10,4	80,8±9,3*[∞]
PAS aórtica	103,7±11,5	104,9±11,0	108,3±14,3	115,9±14,1*[∞]
PAD aórtica	73,0± 9,0	74,1±8,0	75,0±9,6	81,4±9,3*[∞]§
PAS MAPA 24h	115,4±9,4	113,1±11,5	115,7±10,7	121,9±10,4*[∞]
PAD MAPA 24h	70,0±6,0	73,0±5,8	74,7±7,8*	80,2±7,3**[∞]§

* cada grupo vs control $p < 0,05$; ** cada grupo vs control $p < 0,001$

[∞] 3^{er} Tercil vs. 1^{er} Tercil VR $p < 0,05$

§ 3^{er} Tercil vs. 2^o Tercil VR $p < 0,05$

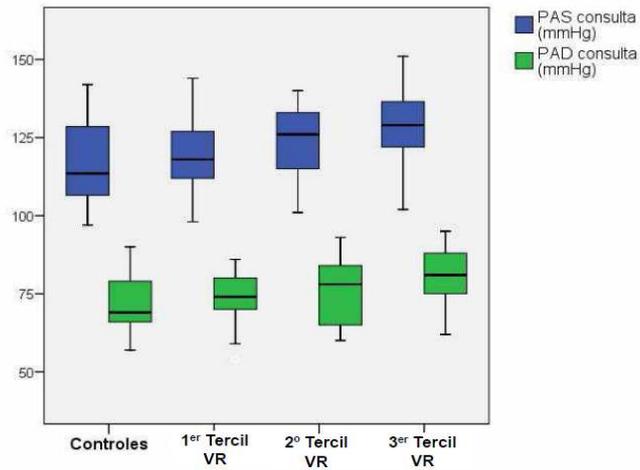


Figura 19. PAS y PAD en la consulta según terciles de VR

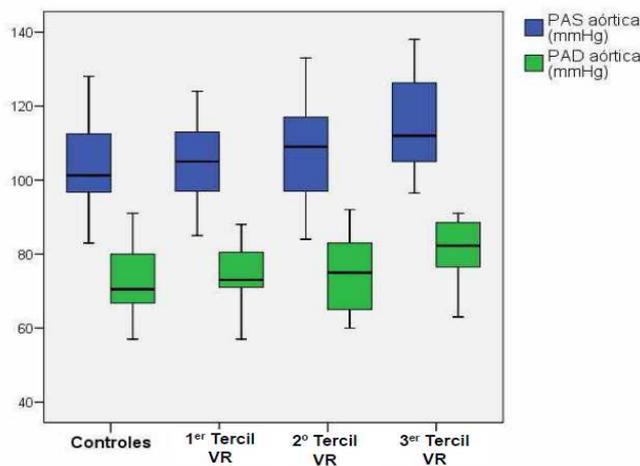


Figura 20. PAS y PAD aórticas según terciles de VR

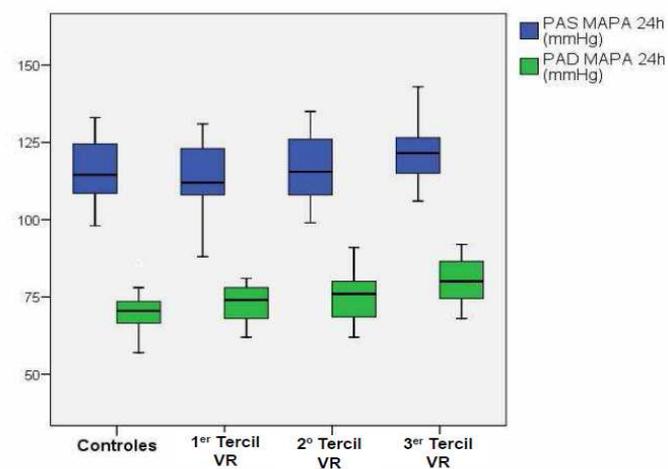


Figura 21. PAS y PAD por MAPA de 24 horas según los terciles de VR

Los parámetros IAX y VOP no mostraron diferencias entre pacientes en cada uno de los terciles de VR y los controles. Sin embargo, se observó una

tendencia al aumento de todos ellos a lo largo de los tres terciles de VR, siendo estadísticamente significativa la diferencia de VOP entre el 3^{er} y el 1^{er} tercil de VR ($p = 0,021$) (Tabla 32 y figuras 22a y 22b). Además, la diferencias en la PA entre el 1^{er} y 3^{er} tercil de VR fueron marginalmente significativas ($p = 0,055$).

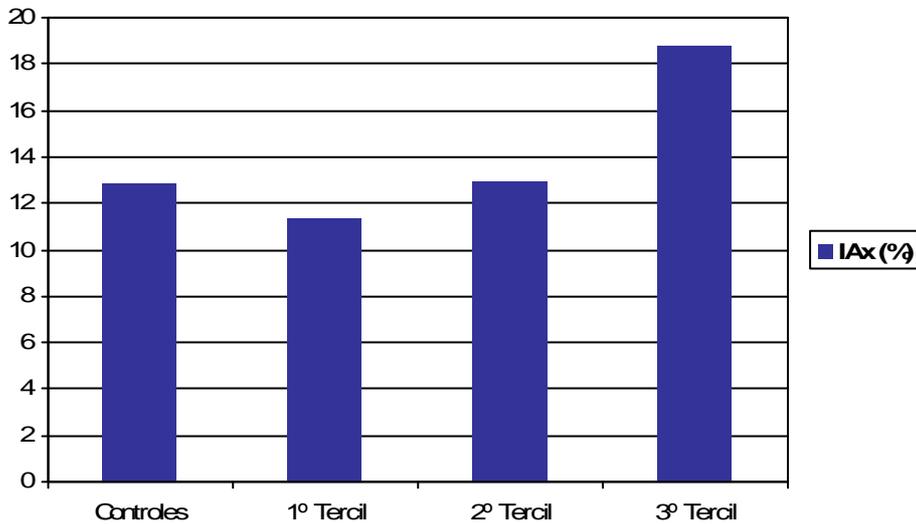


Figura 22a. IAx según terciles de VR.

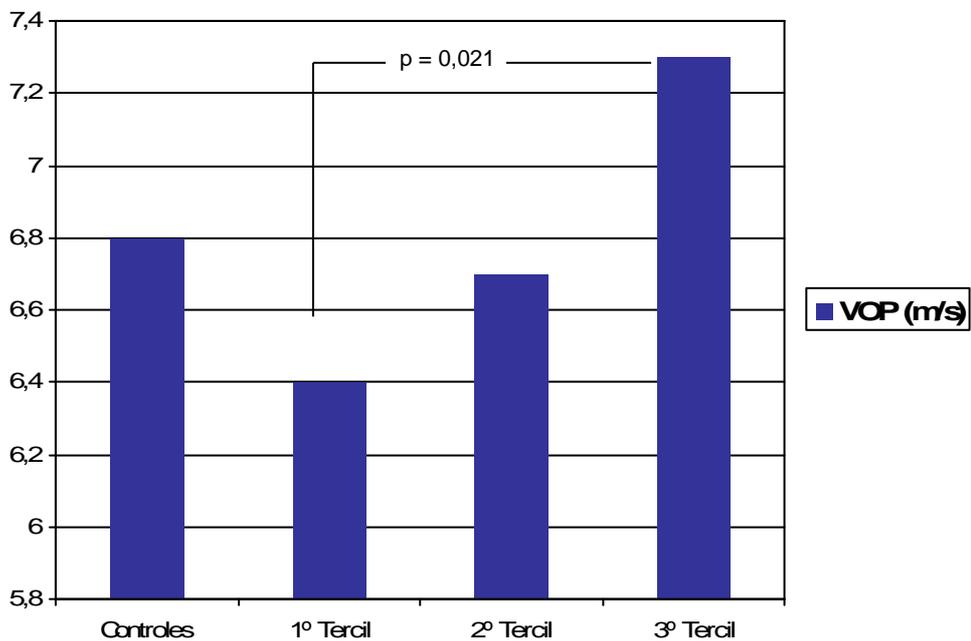


Figura 22b. VOP según terciles de VR

Los pacientes poliquísticos presentaron un mayor GIM que los controles, ya de modo significativo desde el primer tercil de VR, sin poderse detectar aumento progresivo a medida que aumentaba el VR: las diferencias entre controles y

pacientes fueron similares independientemente del tercil de VR (Tabla 32 y Figura 23).

Tabla 32. Parámetros de lesión subclínica de órgano diana y volumen renal

	Controles	1^{er} Tercil VR	2^o Tercil VR	3^{er} Tercil VR
IAx	12,9±12,3	11,3±16,3	13,0±16,3	17,4±14,4
PA	5,5 ± 5,3	4,9 ± 5,0	6,7 ± 6,3	8,6±6,5
APP	1,46 ± 0,23	1,47 ± 0,22	1,45 ± 0,28	1,40 ± 0,23
VOP	6,8 ± 1,2	6,4 ± 0,8	6,7 ± 1,0	7,2 ± 1,2[∞]
GIM	0,473 ± 0,075	0,530 ± 0,103*	0,521 ± 0,049*	0,545 ± 0,102*
EUA	4,6 [2,4–5,9]	7,1 [3,5-14,4]*	10,2 [7,2-21]**	16,2 [8,3–77,3] **[∞]
IMVI	79,8 ± 17,8	85,9 ± 14,4	90,8 ± 18,7*	96,1 ± 19,0*
IRVI	0,37 ± 0,06	0,35 ± 0,05	0,36 ± 0,06	0,40 ± 0,06[∞]
E/A	1,76 ± 0,61	1,77 ± 0,47	1,61 ± 0,54	1,56 ± 0,49
E/E'	5,18 ± 1,24	5,05 ± 1,02	5,51 ± 1,41	5,09 ± 1,22

* cada grupo vs control p<0,05; ** cada grupo vs control p<0,001

[∞] 3^{er} Tercil vs. 1^{er} Tercil VR p<0,05

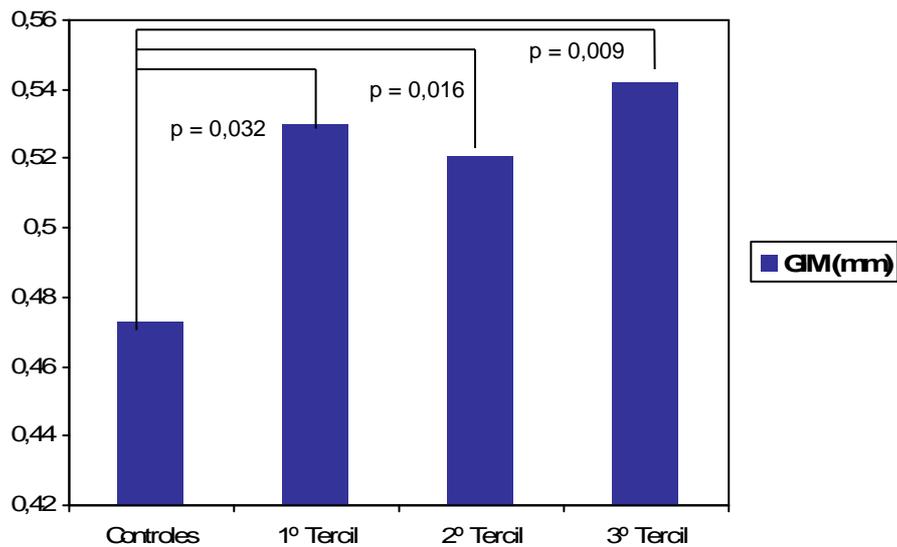


Figura 23. GIM en el grupo control y los tres terciles de VR

Se observó un aumento significativo de la EUA en pacientes ya desde el 1^{er} tercil de VR, y este aumento fue mayor a medida que aumentaba el VR en los 2^o y 3^{er} terciles (Tabla 32 y Figura 24).

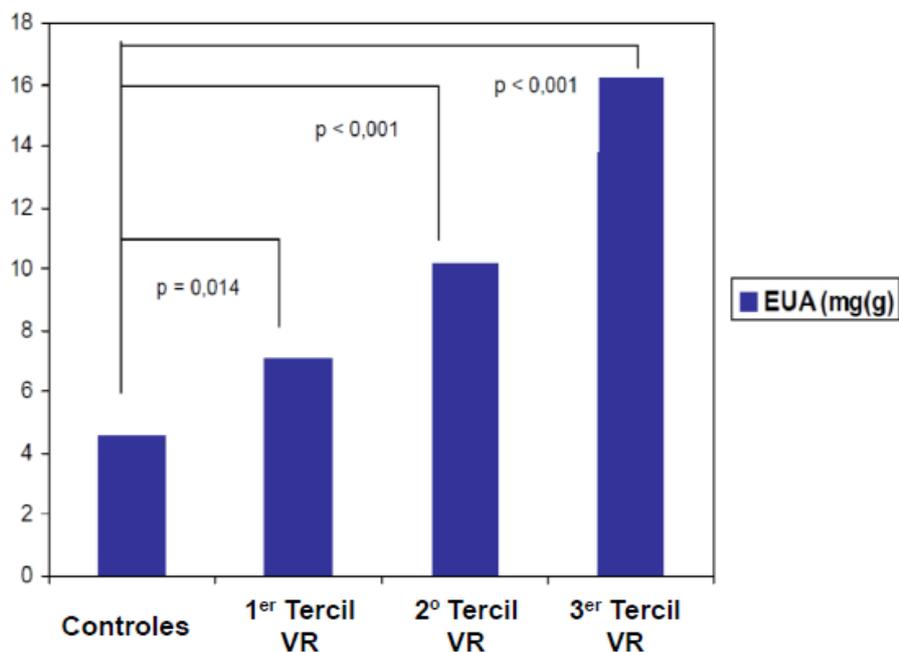


Figura 24. EUA en el grupo control y los tres terciles de VR

En relación a la lesión subclínica de órgano diana a nivel cardíaco, se objetivó un incremento significativo del índice de masa ventricular izquierda a partir del segundo tercil de VR, sin encontrarse diferencias significativas en los otros parámetros cardíacos estudiados (figura 25, tabla 32) respecto de los controles. Sin embargo, la diferencia en el IMVI entre 3^{er} tercil y 1^{er} tercil de VR fue marginalmente significativa ($p = 0,057$), con una diferencia estadísticamente significativa en el IRVI entre el 1^{er} y el 3^{er} tercil de VR ($p = 0,019$).

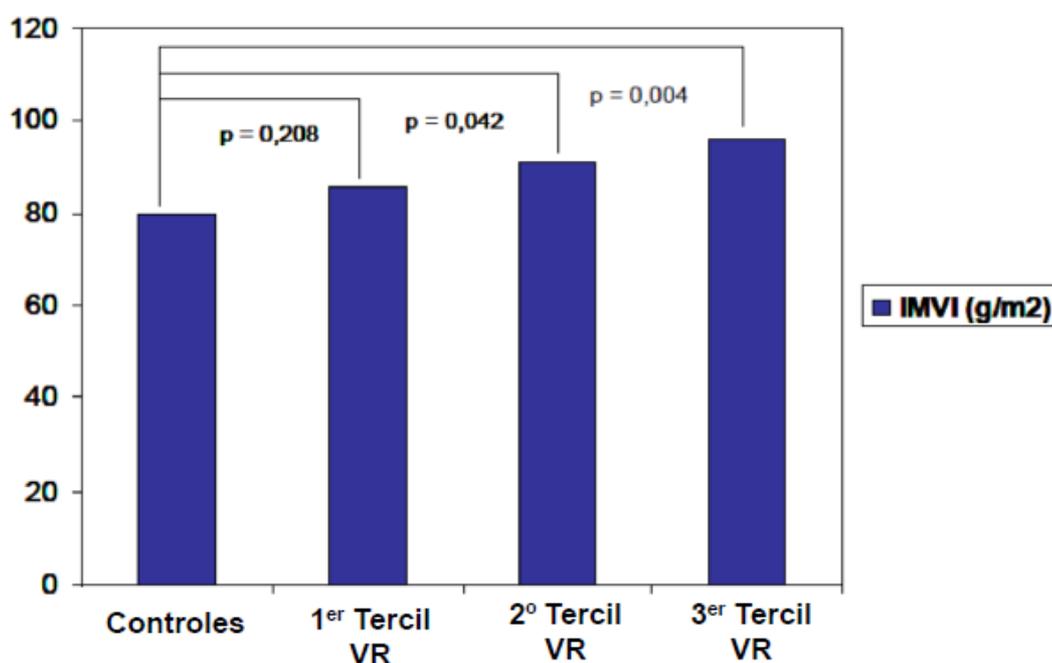


Figura 25. IMVI en el grupo control y los tres terciles VR

Por tanto, en estadios precoces de la enfermedad con VR todavía no muy incrementado, a pesar de no objetivarse una elevación significativa de la PA, se pueden detectar ya cambios en la lesión subclínica de órgano diana respecto de los controles. Con el incremento en el VR estos cambios se hacen progresivamente más evidentes, para finalmente confirmarse un incremento significativo en la PA a partir de un VR superior a 800 ml.

3. Volumen renal y función renal

3.1. Creatinina sérica, cistatina C sérica y fórmulas de estimación de filtrado glomerular derivadas de ambas

El VR total mostró una correlación significativa con la creatinina ($r= 0,292$, $p=0,021$) pero no con ninguna de las fórmulas de estimación de filtrado glomerular derivadas de ella (fórmula CKD-EPI $r= -0,183$, $p=0,156$; CG $r= 0,060$, $p= 0,644$).

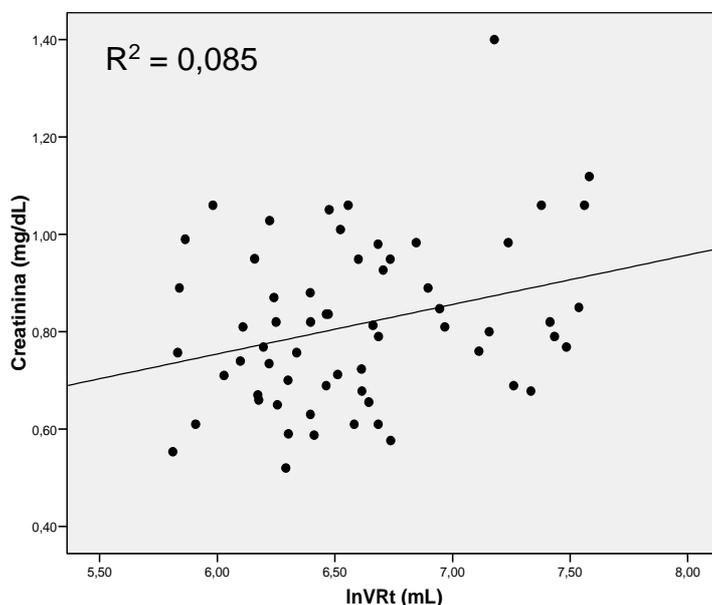


Figura 26. Correlación entre VR total y creatinina sérica

El VR total mostró correlación significativa con cistatina ($r= 0,404$, $p= 0,001$) y con la fórmula CKD-EPI derivada de cistatina ($r= - 0,345$, $p= 0,007$).

El filtrado glomerular estimado mediante la fórmula CKD-EPI con creatinina y cistatina C también mostró una correlación significativa con el VR total ($r = - 0,314$, $p= 0,014$).

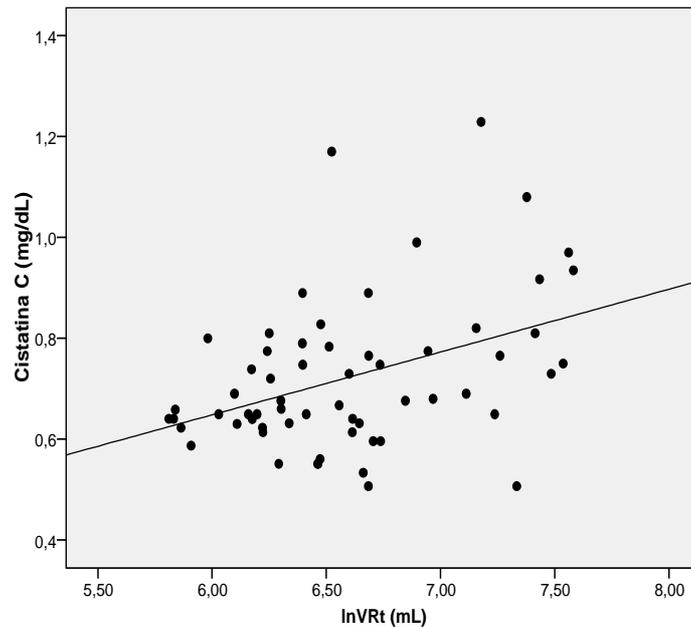


Figura 27. Correlación entre VR total y cistatina C sérica

La diferencia de correlación entre creatinina – VR total y cistatina C- VR total no resultó ser significativa ($z = 0,685$, $p = 0,493$) y tampoco la diferencia de correlación entre CKD-EPI con creatinina – VR total y CKD-EPI con cistatina – VR total ($z = 0,94$, $p = 0,347$). Sin embargo, la correlación entre CKD-EPI con cistatina C – VR total en comparación con la correlación Clearance creatinina calculado CG – VR total fue significativamente mayor ($z = 2,27$, $p = 0,023$), sin que se encontraran diferencias significativas en esta correlación respecto la que mostró CDK-EPI con creatinina – VR total ($z = 1,33$, $p = 0,183$).

3.2. Función renal según volumen renal

Se estudiaron las diferencias en función renal evaluada con los distintos métodos para cada tercil de VR respecto de los controles. El primer tercil de VR mostró niveles de cistatina C significativamente menores que el grupo control ($p = 0,035$). A pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas en la función renal estimada mediante fórmulas dependientes de creatinina o en CKD-EPI dependiente de cistatina C entre ninguno de los tres terciles respecto del grupo control, se objetivó una tendencia a presentar mayores filtrados estimados según fórmulas dependientes de cistatina C para los dos

primeros terciles de VR respecto de los controles. Los resultados se muestran en la tabla 33.

Tabla 33. Función renal medida con creatinina y cistatina C y estimación mediante fórmulas derivadas de las mismas

	Controles (n=28)	1^{er} Tercil VR (n=21)	2^o Tercil VR (n=21)	3^{er} Tercil VR (n=20)
Creatinina (mg/dL)	0,79 ± 0,14	0,76 ± 0,15	0,79 ± 0,14	0,88 ± 0,18 [∞]
1/creatinina	1,29 ± 0,24	1,35 ± 0,27	1,30 ± 0,23	1,16 ± 0,23 [∞]
FGe CKD-EPIcre (ml/min/1,73m²)	108,3 ± 10,16	107,2 ± 14,7	106,09 ± 12,0	101,9 ± 17,3
CI Creatinina CG (ml/min/1,73m²)	114,2 ± 20,0	108,7 ± 23,5	113,8 ± 20,6	115,6 ± 30,5
Cistatina C (mg/dL)	0,73 ± 0,12	0,66 ± 0,06*	0,71 ± 0,16	0,79 ± 0,17 [∞]
1/cistatina	1,41 ± 0,27	1,51 ± 0,14	1,47 ± 0,29	1,31 ± 0,28 [∞]
FGe CKD-EPIcis (ml/min/1,73m²)	116,7 ± 13,7	121,1 ± 7,1	117,4 ± 17,4	110,1 ± 20,8 [∞]
FGe CKD-EPI crea- cis (ml/min/1,73m²)	113,8 ± 11,1	116,4 ± 9,9	113,6 ± 14,6	107,1 ± 19,6

* cada grupo vs control p<0,05

[∞] 3er Tercil vs. 1er Tercil VR p<0,05

Se estudiaron las diferencias de función renal según los distintos métodos entre los terciles de volumen renal. No se encontraron diferencias para ninguno de los valores cuando se compararon el grupo 1^{er} tercil vs. 2^o tercil ni al comparar el grupo 2^o tercil vs 3^{er} tercil. Sin embargo, el grupo 3^{er} tercil vs el 1^{er} tercil presentó de forma significativa mayores niveles de creatinina (p = 0,026) y de cistatina C (p= 0,004) y menor filtrado glomerular estimado mediante la fórmula CKDEPI dependiente de cistatina C (p=0,027), sin encontrarse diferencias en

las fórmulas dependientes de creatinina ni en CKD-EPI combinada de creatinina y cistatina C. Los resultados se muestran en la tabla 23 y en las figuras 28 a y 28 b. Al estudiar los cambios en los valores de creatinina y cistatina C sérica a lo largo de los terciles de VR mediante la comparación de la pendiente de las rectas de regresión entre creatinina – VR total (pendiente = 0,116, error típico = 0,047) y cistatina C – VR total (pendiente = 0,140, error típico = 0,040) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,698$).

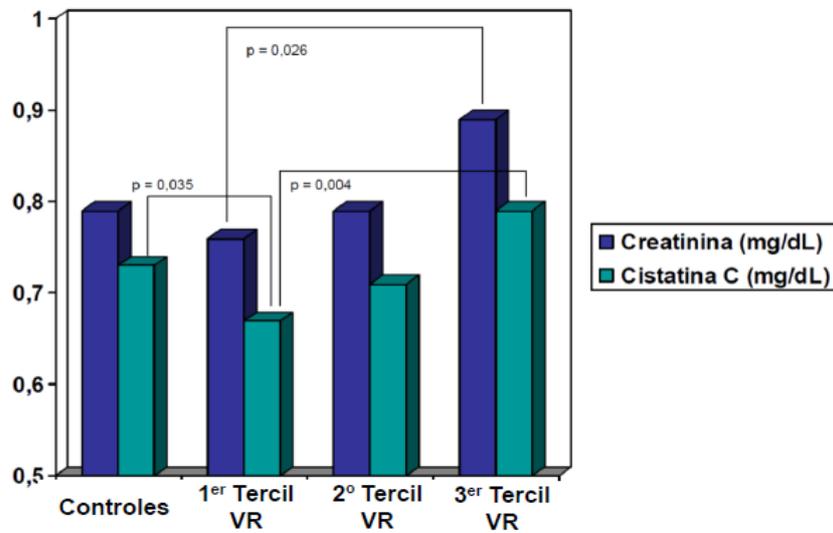


Figura 28a. Creatinina y cistatina C sérica según el volumen renal.

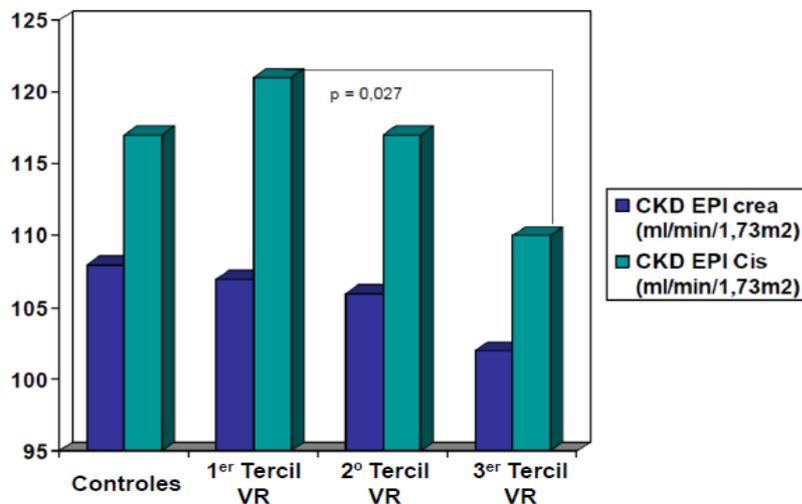


Figura 28 b. FGe por CKD-EPI en función de creatinina y de cistatina C según el volumen renal.

4. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

La ARP, la aldosterona, ECA y ECA 2 no mostraron correlación con ninguna medida de la PA, el VR total ni ningún marcador de lesión subclínica de órgano diana.

La ECA tampoco mostró correlación con factores de riesgo cardiovascular clásicos (género, colesterol, glucemia, ácido úrico), con la creatinina o la cistatina C, ni tampoco con las fórmulas dependientes de cada una de ellas. Tampoco mostró correlación con los marcadores de inflamación (hsPCR, IL6) ni de disfunción endotelial (ADMA).

La ECA 2 mostró correlación con los factores de riesgo clásicos (género, ácido úrico, colesterol total y colesterol LDL) y con los niveles de creatinina y cistatina C (tabla 34). En el análisis multivariante, el género (masculino) fue el único factor que se correlacionó de forma independiente con los niveles de ECA 2 (-0,529 [- 6,129; -2,496]; $p < 0,001$). La diferencia entre los valores de ECA 2 en los varones poliquísticos ($25,0 \pm 3,7$) y las mujeres poliquísticas ($20,7 \pm 3,2$) resultó estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La ECA 2 no mostró correlación con la función renal estimada mediante fórmulas dependientes de creatinina o cistatina C, ni con los marcadores de inflamación o disfunción endotelial.

Tabla 34. Correlaciones bivariadas de ECA 2 en la población de poliquísticos

ECA 2		Género (M)	Creatinina	Cistatina C	CT	LDL	Ácido úrico
	r	-0,529	0,407	0,255	0,367	0,427	0,345
	p	<0,001	0,001	0,050	0,004	0,001	0,007

Por otro lado, en la población control, ECA tampoco mostró correlación con ninguno de los parámetros estudiados. ECA 2 se correlacionó en la población control sana con la edad, la glicemia, el colesterol HDL, los triglicéridos y la excreción urinaria de albúmina (tabla 35). En el análisis multivariante, la EUA

fue el único parámetro que se asoció de forma independiente con los niveles de ECA 2 (1,762 [1,235 ; 2,289]; $p < 0,001$).

Tabla 35. Correlaciones bivariadas ECA 2 en la población control sana

ECA 2		Edad	Glucemia	HDLc	Tg	hsPCR	VOP	EUA
	r	0,436	0,617	- 0,481	0,571	0,480	0,525	0,760
	p	0,021	< 0,001	0,010	0,001	0,021	0,004	<0,001

5. Disfunción endotelial

ADMA no mostró correlación con el VR total, ni con ninguna determinación de PA. Tampoco se correlacionó con ningún marcador de lesión subclínica de órgano diana, a excepción de la correlación débilmente positiva que mostró con la presión de aumento central ($r = 0,280$, $p = 0,030$) y el IAx 75 lpm ($r = 0,271$, $p = 0,036$). Los niveles de ADMA tampoco se correlacionaron con los marcadores clásicos de riesgo cardiovascular.

6. Biomarcadores

6.1. Cistatina C

Se objetivó una correlación significativa entre cistatina C y volumen renal ($r = 0,416$, $p = 0,001$) (ver apartado VR y función renal).

Los niveles de cistatina C se correlacionaron de forma significativa con la PA clínica central (PASa $r = 0,309$, $p = 0,016$; PADa $r = 0,305$, $p = 0,017$) y con la PAS clínica periférica ($r = 0,259$, $p = 0,044$) además de con la PA por MAPA de 24 horas (PAS MAPA 24h $r = 0,446$, $p < 0,001$; PAD MAPA 24h $r = 0,304$, $p = 0,019$).

En relación a los factores de riesgo cardiovascular clásicos la cistatina C se correlacionó con el género, el IMC, el colesterol LDL y el ácido úrico (tabla 36).

Los varones poliquísticos mostraron niveles de cistatina C significativamente mayores que las mujeres poliquísticas ($0,78 \pm 0,18$ vs. $0,68 \pm 0,10$; $p = 0,009$).

A nivel de lesión subclínica de órgano diana cistatina C se correlacionó con la VOP ($r = 0,462$, $p < 0,001$) y con la EUA ($r = 0,449$, $p < 0,001$).

En el análisis multivariado, la EUA, la VOP y el ácido úrico fueron las únicas variables que se asociaron de forma independiente con los niveles de cistatina C (tabla 37).

No se observaron ninguna de las anteriores correlaciones en el grupo control sano. En el grupo control sano los niveles de cistatina C de las mujeres mostraron una tendencia a ser menores que en los varones sin que se consiguiera la significación estadística (varones $0,77 \pm 0,15$ vs. $0,70 \pm 0,10$; $p = 0,143$).

Tabla 36. Correlaciones bivariadas Cistatina C con factores de riesgo cardiovascular clásicos en la población poliquística

Cistatina C		Género (M)	IMC	LDL	Ácido úrico
	r	-0,529	0,407	0,255	0,367
	p	<0,001	0,001	0,050	0,004

Tabla 37. Análisis multivariante cistatina C en la población poliquística

	β	95% IC	p
EUA (mg/g)	0,295	0,000; 0,002	0,022
VOP (m/s)	0,376	0,016; 0,093	0,007
Ácido úrico (mg/dL)	0,378	0,013; 0,078	0,007

6.2. Biomarcadores de inflamación

No se objetivó ninguna correlación entre el VRtotal y los marcadores de inflamación (hsPCR $r = -0,033$, $p = 0,799$; IL6 $r = 0,135$, $p = 0,305$).

La hsPCR tampoco mostró correlación significativa con ninguna de las lesiones subclínicas de órgano diana estudiadas (VOP $r = 0,031$, $p = 0,811$; APP $r = -0,165$, $p = 0,203$; IAx $r = 0,118$, $p = 0,365$; GIM $r = -0,021$, $p = 0,872$; IMVI $r = -0,146$, $p = 0,261$; IRVI $r = -0,104$, $p = 0,424$; E/A $r = -0,092$, $p = 0,494$; E/E' $r = 0,094$, $p = 0,481$; EUA $r = 0,122$, $p = 0,349$).

La IL 6 únicamente se correlacionó con la EUA ($r = 0,315$, $p = 0,014$) pero no con el resto de lesiones subclínicas de órgano diana estudiadas (VOP $r = 0,105$, $p = 0,424$; APP $r = -0,217$, $p = 0,096$; IAx $r = 0,116$, $p = 0,377$; GIM $r = 0,092$, $p = 0,492$; IMVI $r = -0,062$, $p = 0,638$; E/A $r = -0,095$, $p = 0,482$; E/E' $r = 0,020$, $p = 0,884$; IRVI $r = 0,061$, $p = 0,643$).

Los marcadores de inflamación tampoco se correlacionaron con ninguna de las determinaciones de PA.

7. Poliquísticos normotensos vs. poliquísticos hipertensos

Teniendo en cuenta que el estudio de PA tanto clínica como ambulatoria en el grupo estudiado nos permitió diagnosticar a 9 pacientes de HTA verdadera se analizaron las diferencias en los parámetros estudiados entre la población poliquística hipertensa ($n=9$) y los normotensos ($n= 53$). A pesar de un tiempo de evolución de la HTA previsiblemente corto (probablemente no superior a un año), los pacientes hipertensos mostraron una mayor afectación subclínica de órgano diana a nivel vascular (mayor VOP), cardíaco (mayor IMVI, IRVI y menor E/A) y a nivel renal (mayor EUA). Además, el diagnóstico de HTA también se acompañaba de un peor perfil de factores de riesgo cardiovascular clásicos, ya que los pacientes hipertensos mostraron mayor IMC, mayor CT, LDLc y triglicéridos y mayor ácido úrico. El volumen renal total del grupo de hipertensos resultó significativamente mayor que el de los normotensos y los hipertensos mostraron peor función renal por FGe mediante CKD-EPI dependiente de creatinina y de cistatina C. Los resultados se muestran en la tabla 38.

Tabla 38. Comparación principales variables entre poliquísticos normotensos y poliquísticos hipertensos

	Normotensos n= 53	Hipertensos n= 9	p
Edad (años)	32,9 ± 8,6	39,3 ± 5,8	0,037
Sexo (varones) (%)	19 (35,8%)	6 (66,7%)	0,084
IMC	23,0 ± 3,3	25,9 ± 3,8	0,022
VOP	6,60 ± 1,03	7,75 ± 0,55	0,002
GIM	0,524 ± 0,089	0,574 ± 0,078	0,125
IMVI	88,1 ± 15,5	107,0 ± 21,8	0,002
IRVI	0,36 ± 0,05	0,41 ± 0,09	0,026
E/A	1,72 ± 0,49	1,29 ± 0,45	0,019
E/E'	5,13 ± 1,19	5,63 ± 1,35	0,257
EUA	10,3 [5,89 – 12,2]	16,1 [7,2 – 116,4]	0,004
Glucemia (mg/dL)	88,7 ± 9,1	92,2 ± 9,6	0,288
CT (mg/dL)	172,5 ± 29,0	194,8 ± 24,5	0,033
LDLc (mg/dL)	97,6 ± 26,2	121,7 ± 24,5	0,013
HDLc (mg/dL)	62,5 ± 14,6	54,2 ± 17,8	0,133
Tg	66,2 ± 26,7	94,3 ± 54,8	0,017
Ácido úrico (mg/dL)	4,2 ± 1,2	5,3 ± 1,1	0,013
Creatinina (mg/dL)	0,79 ± 0,15	0,93 ± 0,22	0,030
FGe CKDEPI cre (ml/min/1,73m²)	106,7 ± 14,2	95,9 ± 15,2	0,042
Cistatina C (mg/dL)	0,70 ± 0,14	0,83 ± 0,18	0,017
FGe CKDEPI cis (ml/min/1,73m²)	118,4 ± 15,3	104,3 ± 18,5	0,017
VR	641 [497 - 830]	1310 [772 - 1719]	0,004

VI. DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

En este trabajo se han estudiado 62 pacientes poliquísticos en estadios precoces con función renal normal y normotensos, y se ha evaluado la relación que presenta el volumen con la PA, la LOD y la función renal. La población poliquística estudiada se ha comparado con una población de controles sanos apareados con los pacientes por edad, sexo y función renal. En este trabajo hemos objetivado que ya desde estadios precoces la población poliquística presenta un peor perfil cardiovascular que la población control, con un marcado empeoramiento de este perfil a mayor volumen renal, especialmente a partir de 800 mL.

1. Determinación del volumen renal mediante ecografía

La variable principal del estudio en este trabajo ha sido el volumen renal medido mediante ecografía. La evaluación del cambio en el volumen renal en un periodo de tiempo relativamente corto requiere de métodos sensibles. Aunque la resonancia magnética nuclear (RMN) es el método más sensible para estos fines estudios recientes han demostrado en riñones poliquísticos de tamaño todavía relativamente preservado (diámetro renal máximo <17 cm) que la medición del volumen renal por ecografía es suficientemente fiable. En estas circunstancias, el volumen renal por ecografía se correlaciona bien con la medición del volumen renal mediante RMN (18). Tanto el diámetro renal máximo como el volumen renal medidos por ecografía pueden utilizarse como herramientas para predecir la pérdida de función renal y así poder estratificar a los pacientes en función de su riesgo (18). Se considera que la medición de volumen renal mediante ecografía puede ser un buen estimador de la severidad y el pronóstico de los pacientes en fases precoces de la enfermedad (17) y permite estratificarlos según su riesgo. En nuestro estudio demostramos una buena correlación entre el volumen renal y el diámetro renal máximo por ecografía ($r = 0,846$, $p < 0,001$). La población estudiada se encontraba en fases precoces de la enfermedad, con riñones de tamaño todavía relativamente conservado ($13,8 \pm 2,0$ cm) y la medición del volumen renal se ha utilizado como medida de estratificación de riesgo y no para evaluar cambios en el

tiempo. Por todo ello, se ha considerado que la utilización de la ecografía, más accesible y económica que la RMN, es un método adecuado de medida de volumen renal, y los resultados encontrados apoyan el uso de la misma como *screening* de riesgo en pacientes en fases precoces.

2. Volumen renal y presión arterial

Los pacientes poliquísticos, a pesar de tener cifras de PA teóricamente normales, presentaron cifras de PA significativamente más elevadas que los controles sanos, datos congruentes con la bibliografía previa (37). La correlación directa entre volumen renal y todas las medidas de PA así como el hecho de que los poliquísticos finalmente hipertensos (9) mostraran mayor volumen renal que los normotensos es coherente con los estudios previos (25,37,36). Sin embargo, en un estudio en niños poliquísticos, no se encontraron diferencias significativas en el volumen renal por ecografía entre los normotensos y los niños poliquísticos con HTA borderline. En nuestro estudio, hemos observado incrementos significativos del volumen renal entre distintos estadios de PA a pesar de encontrarse las mediciones dentro del rango de la normalidad (61). Los pacientes en el 1^{er} tercil de volumen renal con PA clínica óptima, es decir, < 120/80 mmHg presentaban un volumen renal significativamente menor que los pacientes con PA normal o normal alta 120-139/80-89 mmHg (pacientes en el 2^o y 3^{er} tercil de volumen renal). En adultos, no existe bibliografía sobre las diferencias de volumen renal en poliquísticos en fases de prehipertensión.

3. Papel de la presión arterial central, la monitorización ambulatoria de la presión arterial y la automedición de la presión arterial

La estimación de la PA aórtica (o central) no ha sido evaluada anteriormente en población poliquística. La medida de PA aórtica no parece detectar incrementos más precoces de PA respecto de la medida de PA clínica periférica o que la medida de PA ambulatoria en población poliquística normotensa.

Los hallazgos en relación a la medida de PA ambulatoria son destacables. A pesar de que la MAPA en niños poliquísticos ha demostrado mayor rentabilidad para el diagnóstico precoz de HTA que la medida de PA clínica, (53) y que en adultos poliquísticos la realización de una MAPA ha permitido identificar pacientes con HTA enmascarada (54-56) no disponemos de datos comparativos entre la AMPA y la MAPA en relación a su rentabilidad para el diagnóstico de HTA en poliquistosis (25). Este estudio demuestra que en poliquísticos aparentemente normotensos, la realización de una MAPA permite un diagnóstico de HTA en un mayor porcentaje de pacientes que la AMPA y además, la MAPA permite detectar pacientes con HTA no diagnosticada (HTA enmascarada) en mayor porcentaje que la AMPA. La prevalencia de HTA enmascarada en este estudio (alrededor del 16%) es similar a la objetivada en estudios previos (entre 10-25%) (54-56). Esta prevalencia es superior a la que se observa en otras poblaciones: 8% en enfermedad renal crónica (77) y alrededor del 12% en población general (78). De este modo, pacientes con PA clínica alrededor de 125/75 mmHg y/o volúmenes renales a partir de 800 mL pueden presentar HTA enmascarada. Con la finalidad de diagnosticar de forma precoz la HTA y adoptar medidas terapéuticas para reducir el riesgo cardiovascular de estos pacientes, nuestros datos sugieren que el uso extensivo de la MAPA en pacientes poliquísticos sería beneficioso en fases precoces con poco incremento de volumen renal a pesar de constatarse cifras de PA clínica dentro del rango de la normalidad.

En este estudio no hemos encontrado diferencias en el perfil circadiano de la PA entre poliquísticos y controles sanos, ni tampoco en los poliquísticos en función de su volumen renal. Esto está en concordancia con estudios previos (54); aunque sí que se ha demostrado un peor perfil circadiano de la PA en poliquísticos hipertensos respecto de los hipertensos esenciales (58). En niños poliquísticos normotensos se ha reportado un mayor porcentaje de no reductores que sus controles sanos (25).

4. Volumen renal, presión arterial y lesión subclínica de órgano diana

Pequeños estudios sugieren los pacientes poliquísticos normotensos presentan mayor afectación subclínica de órgano diana que los sujetos sanos a nivel

cardíaco (medido mediante la masa ventricular izquierda) (37,62) a nivel vascular determinado por el GIM (65) y a nivel renal evaluado mediante la EUA (66). Sin embargo, los resultados no han sido tan claros en relación a la VOP (63,64), marcador de rigidez arterial. No obstante, en ninguno de estos estudios se ha evaluado el papel que puede jugar el volumen renal en estos hallazgos. Si en estos trabajos se analizan las cifras de PA, podemos observar cómo los cambios en la MVI y la EUA podrían explicarse por incrementos de PA significativos respecto de los controles a pesar de presentar cifras de PA dentro del rango de normalidad (37,62,66). Por el contrario, el incremento de GIM de los poliquísticos normotensos respecto de los sanos no parece guardar relación con incrementos en la PA (65).

El presente estudio confirma mayor afectación subclínica de órgano diana a nivel de GIM, IMVI y EUA, destacando que los incrementos en GIM y en EUA se detectan ya en pacientes en el primer tercil de volumen renal cuando todavía no existen diferencias significativas en la PA respecto de los controles. En cambio, la detección de un mayor IMVI no se objetiva hasta el segundo tercil de volumen renal, cuando ya aparecen incrementos significativos de la PAD por MAPA de 24h. La afectación a nivel de estos órganos se hace más evidente a medida que progresa el volumen renal e incluso, los pacientes en el tercer tercil de volumen renal presentan más velocidad de la onda del pulso que los pacientes en el primer tercil. Todo ello sugiere que tanto la PA como el volumen renal guardan una relación relevante en la progresión de la afectación subclínica en poliquísticos normotensos. El incremento de GIM ya en el primer tercil de volumen respecto de los controles no se ha podido asociar a ninguna variable de PA ni volumen renal. Por lo tanto, a pesar de que se detectan cambios evidentes desde el primer tercil de volumen renal, la mayor afectación subclínica de órgano diana se detecta a partir del 2^o - 3^{er} tercil de volumen renal.

No existe en la literatura ningún ensayo clínico de intervención para evaluar la progresión de la enfermedad ni del riesgo cardiovascular en pacientes poliquísticos en fases de pre-hipertensión y por lo tanto, el inicio de tratamiento antihipertensivo antes del diagnóstico de HTA no está avalado científicamente.

Sin embargo, los datos derivados de ensayos clínicos realizados en pacientes poliquísticos hipertensos con función renal normal, demuestran mayor reducción tanto de la hipertrofia ventricular izquierda como de la excreción urinaria de albúmina cuando se consigue un control estricto de la PA, eso es, PA clínica < 120/70-80 mmHg aproximadamente(13,70). La evidencia en nuestro estudio de que los pacientes en el tercer tercil de volumen renal (a partir de 800 mL) son los que presentan de manera contundente mayores cifras de PA por todos los métodos utilizados y mayor afectación subclínica de órgano diana a distintos niveles sugiere que a partir de ese momento podría plantearse tratamiento antihipertensivo. El objetivo sería conseguir cifras de PA por debajo de las que presentan los pacientes en el segundo tercil, esto es, alrededor de 125/75 mmHg, y por lo tanto, semejantes a las que han demostrado beneficio cardiovascular en poliquísticos hipertensos jóvenes con función renal normal.

5. Volumen renal y función renal

El volumen renal es un factor principal en la progresión de la enfermedad hacia la insuficiencia renal (11). El incremento del volumen renal se correlaciona con la pérdida de función renal (19,79). Sin embargo, cuando todavía la función renal es normal, existe un periodo en el que se observa crecimiento renal y aún no se detecta deterioro de función renal. La correlación volumen renal - función renal es cada vez más estrecha a medida que la enfermedad progresa (19). La estimación del filtrado glomerular mediante fórmulas derivadas de la creatinina no es un buen método para la monitorización de la enfermedad en fases precoces de poliquistosis con función renal todavía normal (19). En nuestro estudio en poliquistosis precoz, se objetiva como el volumen renal muestra mejor correlación con cistatina C y FGe por fórmulas derivadas de cistatina C que con creatinina y fórmulas de FGe derivadas de creatinina. Mientras que los pacientes en el tercer tercil presentan peor función renal por CKD-EPI derivada de cistatina C respecto de los controles, éstas diferencias no se objetivan cuando la función renal se evalúa mediante la fórmula CKD-EPI derivada de creatinina. En un estudio previo se demostró que en pacientes poliquísticos con función renal normal el FG medido mostraba mejor correlación con las

fórmulas de estimación de FG derivadas de cistatina C que con las derivadas de creatinina (23). Es posible que en fases precoces de poliquistosis la monitorización de la función renal mediante fórmulas derivadas de cistatina C detecte cambios más precoces que las derivadas de creatinina, lo que supondría un método de monitorización de la enfermedad más sencillo que la medición del volumen renal, que es el método que actualmente se utiliza para monitorizar la evolución en fases precoces.

6. Patogenia de la HTA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

En este estudio no hemos objetivado una mayor actividad sistémica del SRAA determinada mediante los métodos clásicos de la actividad de la renina plasmática o los niveles de aldosterona. De hecho, sorprendentemente, los pacientes poliquísticos mostraron niveles de aldosterona menores que los controles. En estudios previos se han descrito niveles de aldosterona plasmática iguales o mayores en pacientes poliquísticos normotensos e hipertensos respecto de sus controles sanos o controles hipertensos esenciales, pero ninguno mostró niveles de aldosterona menores. Únicamente los pacientes del estudio HALT B (80) poliquísticos hipertensos y con insuficiencia renal, mostraron menores niveles urinarios de aldosterona respecto de los pacientes incluidos en el HALT A (13), poliquísticos hipertensos pero con función renal normal. Esta menor concentración de aldosterona urinaria se justificó por la retención hidrosalina que pueden presentar los pacientes ya con alteración de la función renal, en los que niveles de aldosterona más bajos podrían ser debidos a un intento de evitar mayor retención hidrosalina. Sin embargo, los pacientes incluidos en este trabajo tenían una función renal normal sin diferencias respecto de los controles.

Una hipótesis que intentaría justificar este hecho se basa en el siguiente planteamiento. En los pacientes poliquísticos ya desde fases muy precoces existe una alteración en el mecanismo de concentración de la orina ligado a una alteración en la reabsorción de sodio en los segmentos implicados en el mecanismo contracorriente de concentración de la orina. Esta alteración se debe a las alteraciones en la arquitectura celular que generan los quistes. Esta menor capacidad de concentración de la orina conduce a cierta depleción de

volumen que intenta compensarse mediante una mayor secreción de vasopresina (10). La aldosterona y la vasopresina son las hormonas encargadas de mantener el equilibrio de sodio y agua en el organismo. Mientras que el estímulo principal para la secreción de aldosterona es la hiponatremia, el estímulo principal para la secreción de vasopresina es la depleción de volumen y el incremento de osmolaridad plasmática. Tras un test de la sed en poliquísticos con función renal normal, se objetivó una tendencia a mayor osmolaridad plasmática, con iguales niveles de sodio plasmático y con urea plasmática significativamente mayor que en los controles sanos (6). Parece que prevalecerían los estímulos de secreción de vasopresina frente los estímulos de secreción de aldosterona. La acción clásica de la vasopresina consiste en reabsorber agua libre a través de la acuaporina 2 localizada en el túbulo colector. Sin embargo, estudios recientes, han demostrado acciones de la vasopresina sobre otros transportadores (81) (Figura 29). De este modo, ante concentraciones más elevadas de vasopresina, se produciría una estimulación en la reabsorción de agua y sodio en el túbulo colector cortical a través del transportador ENaC (lugar de acción clásico de la aldosterona) controlada por vasopresina y de la reabsorción de urea en la médula renal a través del transportador UT-A1/3 también mediada por vasopresina. Ambos mecanismos conducirían a conservar agua pero también sodio; en definitiva, a una expansión de volumen que compensaría la depleción inducida por el déficit de concentración en la orina. La estimulación de ENaC por vasopresina podría competir por la estimulación clásica por aldosterona en situaciones de altas concentraciones de vasopresina como en poliquistosis. No se ha estudiado si en poliquistosis precoz el incremento más marcado de vasopresina para compensar esta cierta deshidratación prevalece sobre la actividad del SRAA (6).

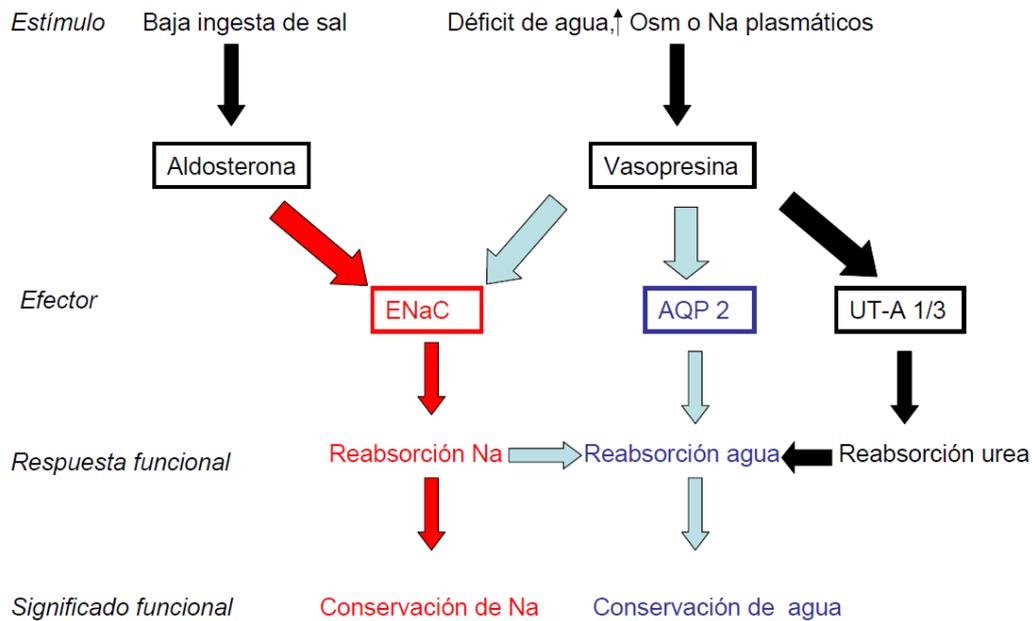


Figura 29. Acciones de la vasopresina y la aldosterona en el túbulo renal.

Los menores niveles plasmáticos de aldosterona en poliquísticos no serían congruentes con la mayor actividad sérica de la ECA encontrada. Sin embargo, esta disociación entre la actividad de la ECA y los niveles de aldosterona podría estar reflejando un papel más relevante del SRAA intrarrenal en detrimento del sistémico en población poliquística. De hecho, mientras que todos los estudios realizados en poliquistosis han demostrado de forma sistemática una hiperactividad del SRAA intrarrenal (29,82) (un sistema paracrino o autocrino) los estudios en relación a la actividad sistémica del SRAA (un sistema endocrino) no han sido concluyentes. El SRAA intrarrenal se autoregula independientemente de los niveles de aldosterona sistémicos y existe evidencia suficiente que demuestra que una hiperactividad del SRAA intrarrenal aislada es capaz de generar HTA sistémica (26). En poliquistosis, se ha demostrado la presencia de todos los componentes del SRAA a nivel intrarrenal (29). La mayor actividad de la ECA a nivel sistémico en poliquísticos con función renal y PA normales, podría estar reflejando esa hiperactivación del SRAA intrarrenal. Este estudio es el primero que demuestra en pacientes poliquísticos normotensos una mayor actividad de la ECA sérica respecto de los controles sanos. Únicamente un estudio previo analizó los niveles de la

ECA en pacientes poliquísticos pero incluyendo pacientes con enfermedad renal crónica incluso terminal (32).

Si en fases precoces de la enfermedad la hiperactivación del SRAA se manifiesta de forma más evidente por la actividad de la ECA circulante que por las clásicas actividad de renina plasmática o niveles de aldosterona, se deberá confirmar en futuros trabajos.

Se ha determinado por primera vez en población con poliquistosis y función renal normal la actividad de ECA 2, que no resultó significativamente distinta de los controles. Tanto en población poliquística como en la población control la actividad de ECA 2 se ha correlacionado con factores de riesgo cardiovascular clásicos. Cabe destacar que en el análisis multivariante en poliquísticos la actividad de ECA 2 se asocia únicamente de forma independiente con el género masculino. El género masculino actualmente no se considera un factor de progresión, ni tan siquiera menor, de la enfermedad (83,1). La justificación a la mayor actividad de ECA 2 sistémica encontrada en pacientes con nefropatía diabética o trasplantados renales con mayor afectación cardiovascular sería su papel de intento de compensar ese peor perfil clínico (84,85). De ser así, la mayor actividad de ECA 2 objetivada en los varones poliquísticos podría sugerir que esto acontece en un intento de compensación de una peor situación cardiovascular y que por lo tanto, el género masculino no representa un factor de progresión de la enfermedad sino un marcador de peor perfil cardiovascular.

7. Patogenia de la HTA- Disfunción endotelial

La disfunción endotelial es otro mecanismo de los mecanismos que más recientemente se ha implicado en la génesis de la HTA en pacientes con poliquistosis. Varios trabajos han mostrado una mayor disfunción endotelial evaluada mediante la vasodilatación arterial inducida por isquemia, niveles de óxido nítrico o de ADMA (86 - 88) en poliquistosis precoz respecto de controles. Esta disfunción endotelial se hace más evidente a medida que progresa la insuficiencia renal. Contrariamente a lo sugerido en la literatura, en este trabajo los pacientes poliquísticos no mostraron mayores niveles de ADMA. El ADMA

tampoco se correlacionó ni con la función renal ni con las cifras de PA. Pero al analizar la población poliquística precoz evaluada en la literatura previa, cabe destacar que la mayoría de estudios definieron poliquistosis precoz por la normalidad de la función normal pero se admitía la inclusión de pacientes ya diagnosticados de HTA. La población estudiada en este trabajo presentaba cifras de PA todavía normales, por lo que es posible que la población incluida se encuentre aún en fase más precoz de la enfermedad que las anteriormente estudiadas. Así pues, es posible que la disfunción endotelial aparezca de forma evidente en estadios más avanzados cuando ya existe HTA.

8. Cistatina como biomarcador de riesgo cardiovascular

Además de ser marcador de disfunción renal precoz, la cistatina C también ha demostrado ser un buen biomarcador de riesgo cardiovascular. El aumento de su nivel sérico se asocia a mayor afectación cardiovascular tanto en pacientes renales como no renales e incluso puede predecir el riesgo de evento cardiovascular futuro en varias poblaciones (pacientes mayores, pacientes con enfermedad cardíaca) (74). No existe en la literatura ningún estudio que evalúe el papel que puede jugar cistatina C como biomarcador de riesgo cardiovascular en poliquistosis renal. En este estudio, a pesar de que los niveles de cistatina C de los pacientes poliquísticos no resultaron diferentes de los de la población control sana, se describe por primera vez en población poliquística muy precoz una correlación directa entre cistatina C y PA, factores de riesgo cardiovascular clásicos y lesión subclínica de órgano diana (EUA y VOP). Ninguna de estas correlaciones se objetivaron en el grupo de controles sanos. Por tanto, mientras que en población sana la cistatina C no parece asociarse a un peor perfil cardiovascular, en poliquísticos precoces con función renal normal los mayores niveles de cistatina C van asociados a un peor perfil de factores de riesgo cardiovascular y de afectación subclínica de órgano diana.

La cistatina C también se ha correlacionado en este estudio (aunque de forma débil) con el volumen renal, y podría ser un marcador muy precoz de pérdida de función renal cuando la función renal evaluada por los métodos más

habituales es aún aparentemente normal. No obstante, dado que el volumen renal también se ha asociado a un peor perfil cardiovascular, nuestro trabajo no permite determinar si la cistatina C se comporta más como un marcador precoz de pérdida de función renal o como biomarcador de afectación cardiovascular. De todos modos, el hecho de que lo más relevante en la población estudiada son las mayores cifras de PA y la mayor afectación subclínica (sobre todo a medida que el volumen renal aumenta) respecto de la población control, y sin diferencias significativas en la función renal, es probable que el papel de la cistatina C en este caso sea el de marcador de riesgo cardiovascular.

9. Biomarcadores de inflamación

No hemos observado mayores niveles de los marcadores de inflamación hsPCR e IL6 en el grupo de poliquísticos respecto de los controles. Estudios previos demostraron niveles de IL6 y hsPCR más elevados en poliquísticos con función renal normal respecto de controles sanos, pero los poliquísticos incluidos en estos estudios presentaban ya HTA (64,73). Ningún estudio ha demostrado mayores niveles de marcadores de inflamación en poliquistosis tan precoz como la evaluada en este estudio, con función renal normal y ausencia de HTA. Por consiguiente, parece que la presencia de HTA o de alteración de la función renal son necesarias para poder detectar elevaciones en los marcadores de inflamación.

10. Limitaciones del trabajo

Se trata de un estudio transversal lo que no permite generar relaciones de causalidad sino meras asociaciones. A pesar de que existen pocos estudios que analicen población poliquística de manera tan precoz y completa desde el punto de vista cardiovascular, el número de pacientes incluidos es limitado. La determinación de volumen renal mediante ecografía no es el patrón oro para la determinación del volumen renal, sin embargo, como ya ha sido discutido anteriormente es un método adecuado para estratificar el riesgo en fases tan precoces de la enfermedad. Por otro lado, aunque todos los pacientes poliquísticos incluidos en el estudio se definieron como normotensos con

medición clínica de PA, finalmente un porcentaje relevante resultaron ser hipertensos con medidas más detalladas. Por tanto, es posible que parte de la lesión subclínica sea debida a esas elevaciones tensionales precoces. En cualquier caso, la detección de esas alteraciones vasculares y lesiones subclínicas en poliquísticos con enfermedad tan poco evolucionada sugiere que la intervención terapéutica a este nivel debería ser más precoz. El hecho de no tener función renal medida con el gold estándar (filtrado glomerular medido con iohexol o iotalamato) representa también una limitación a la hora de elaborar hipótesis en relación a la valoración de la función renal en estadios precoces.

11. Perspectivas de futuro

Teniendo en cuenta que el perfil cardiovascular y la función renal condicionan la morbimortalidad de los pacientes poliquísticos, la información derivada de este trabajo plantea la duda sobre el papel que una intervención muy precoz a nivel de control de PA - en fases de prehipertensión y buscando un objetivo estricto de PA - pueda jugar en el enlentecimiento en la progresión tanto cardiovascular como renal de la enfermedad. El empeoramiento más significativo en el perfil cardiovascular parece iniciarse con cifras de PA normal - alta y con volumen renal entre 550 y 800 mL, por lo que sería razonable plantear ensayos clínicos que evaluaran el efecto de un control estricto de la PA iniciado desde cifras de PA normal o normal - alta y con volúmenes renales leve o moderadamente incrementados. Por otro lado, todos los ensayos clínicos en poliquistosis precoz, a pesar de verificar un enlentecimiento en el crecimiento renal, no han sido capaces de demostrar que el menor crecimiento de los riñones vaya ligado a una menor pérdida de función renal. En concreto, el estudio HALT A demuestra en el brazo de control muy estricto de la PA un menor crecimiento renal pero no una menor pérdida de función renal, y el estudio TEMPO demuestra menor crecimiento renal y menor pérdida de función renal en el análisis general pero cuando los pacientes son estratificados por grupos, los menores de 35 años, normotensos y con volúmenes renales inferiores a 1500 mL no se benefician del tratamiento activo en relación a menor pérdida de función renal. Todos estos ensayos clínicos han evaluado la función renal mediante creatinina, inverso de creatinina o fórmulas derivadas

de la misma. Teniendo en cuenta una mejor correlación de cistatina C con el volumen renal y tras observar en nuestros resultados que los pacientes más afectados presentan peor función renal estimada mediante fórmulas derivadas de cistatina C pero no mediante fórmulas derivadas de creatinina, es posible que sea necesario estimar el filtrado glomerular con cistatina C para verificar beneficios de las intervenciones farmacológicas.

Es necesario estudiar población poliquística en etapas precoces, ya que es en esos estadios, con todo el recorrido de la enfermedad por delante, cuando podemos llevar a cabo medidas de prevención con la finalidad de enlentecer el curso de la misma.

VII. CONCLUSIONES

VII.CONCLUSIONES

1. La MAPA de 24 horas en pacientes poliquísticos con función renal normal y aparentemente normotensos permite una mejor clasificación del tipo de HTA que la PA clínica y la AMPA, siendo especialmente superior su capacidad para identificar pacientes con HTA enmascarada. Sería aconsejable en este subgrupo de pacientes extender el uso de la MAPA de 24 horas para conseguir un diagnóstico de certeza en relación a la PA.

2. La estimación de la PA central en pacientes con PQRAD con función renal normal y normotensos no aporta ninguna información adicional a las medidas de PA periférica.

3. Los pacientes poliquísticos normotensos a igualdad de función renal respecto de sus controles sanos, presentan cifras de PA significativamente mayores.

4. Los pacientes poliquísticos con igual función renal y cifras de PA que sus controles sanos presentan mayor afectación subclínica orgánica renal (en forma de EUA) y vascular (en forma de GIM) desde fases muy precoces de la enfermedad cuando todavía el volumen renal no está muy aumentado ($VR < 540$ ml).

5. En pacientes con PQRAD, el incremento progresivo en el volumen renal va ligado a un incremento significativo de la PA y de la afectación subclínica de órgano diana a nivel renal, vascular y cardíaco. A partir de volúmenes renales de 540 ml podemos encontrar pacientes con HTA verdadera. Pero son volúmenes renales superiores a 800 ml los que determinan un claro empeoramiento del perfil cardiovascular ligado a cifras de PA y afectación subclínica de los distintos órganos diana, siendo éste significativamente mayor que el de los controles sanos.

6. En fases precoces de PQRAD con función renal normal, el volumen renal se correlaciona de forma más estrecha con cistatina C y fórmulas derivadas de la misma que con creatinina y fórmulas derivadas de la misma.
7. En fases precoces de PQRAD con función renal normal, niveles más altos de cistatina C se asocian a un peor perfil cardiovascular.
8. La actividad de la ECA sistémica está incrementada en poliquísticos con normotensión clínica y función renal normal respecto de controles sanos, y puede representar un marcador precoz de hiperactividad del SRA.
9. En PQRAD precoz con función renal normal y normotensión clínica no se han objetivado alteraciones en biomarcadores de inflamación ni en disfunción endotelial respecto de los controles sanos.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ars E, Bernis C, Fraga G, Martinez V, Martins J, Ortiz A et al. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 Suppl 4:iv95-105.
- (2) Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, Chonchol M, Friend K, Gitomer B et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(11):2399-2418.
- (3) Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 2009; 76(2):149-168.
- (4) Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(1):205-212.
- (5) Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T, Horie S et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2015.
- (6) Zitteema D, Boertien WE, van Beek AP, Dullaart RP, Franssen CF, de Jong PE et al. Vasopressin, copeptin, and renal concentrating capacity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal impairment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(6):906-913.
- (7) Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, Orskov B, Wanner C, Abad JM 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-iv25.
- (8) 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(6):856-862.
- (9) Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Chen JM, Hourmant M, Morin MP, Perrichot R et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(6):1006-1013.
- (10) Higashihara E, Nutahara K, Tanbo M, Hara H, Miyazaki I, Kobayashi K et al. Does increased water intake prevent disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(9):1710-1719.
- (11) Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF, Jr. et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 354(20):2122-2130.

- (12) Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ, Sundsbak JL 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(1):160-172.
- (13) Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014; 371(24):2255-2266.
- (14) Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363(9):820-829.
- (15) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367(25):2407-2418.
- (16) Walz G, Budde K, Mannaa M, Nurnberger J, Wanner C, Sommerer C et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363(9):830-840.
- (17) O'Neill WC, Robbin ML, Bae KT, Grantham JJ, Chapman AB, Guay-Woodford LM 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(6):1058-1064.
- (18) Bhutani H, Smith V, Rahbari-Oskoui F, Mittal A, Grantham JJ, Torres VE et al. 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.
- (19) Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(3):479-486.
- (20) Ruggenenti P, Gaspari F, Cannata A, Carrara F, Cella C, Ferrari S et al. Measuring and estimating GFR and treatment effect in ADPKD patients: results and implications of a longitudinal cohort study. *PLoS One* 2012; 7(2):e32533.
- (21) Spithoven EM, Meijer E, Boertien WE, Sinkeler SJ, Tent H, de Jong PE et al. Tubular secretion of creatinine in autosomal dominant polycystic kidney disease: consequences for cross-sectional and longitudinal performance of kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(3):531-540.
- (22) Fraser SD, Aitken G, Taal MW, Mindell JS, Moon G, Day J et al. Exploration of chronic kidney disease prevalence estimates using new measures of kidney function in the health survey for England. *PLoS One* 2015; 10(2):e0118676.

- (23) Orskov B, Borresen ML, Feldt-Rasmussen B, Ostergaard O, Laursen I, Strandgaard S. Estimating glomerular filtration rate using the new CKD-EPI equation and other equations in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010; 31(1):53-57.
- (24) Kelleher CL, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general U.S. population. *Am J Hypertens* 2004; 17(11 Pt 1):1029-1034.
- (25) Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari-Oskoui F. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17(2):153-163.
- (26) Carey RM. The Intrarenal Renin-Angiotensin System in Hypertension. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22(3):204-210.
- (27) Graham PC, Lindop GB. The anatomy of the renin-secreting cell in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1988; 33(6):1084-1090.
- (28) Torres VE, Donovan KA, Scicli G, Holley KE, Thibodeau SN, Carretero OA et al. Synthesis of renin by tubulocystic epithelium in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992; 42(2):364-373.
- (29) Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T, Cassis L. The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287(4):F775-F788.
- (30) 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(16):1091-1096.
- (31) Lawson CR, Doulton TW, MacGregor GA. Autosomal dominant polycystic kidney disease: role of the renin-angiotensin system in raised blood pressure in progression of renal and cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7(3):139-145.
- (32) Schiavello T, Burke V, Bogdanova N, Jasik P, Melsom S, Boudville N et al. Angiotensin-converting enzyme activity and the ACE Alu polymorphism in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(12):2323-2327.
- (33) Pereira TV, Nunes AC, Rudnicki M, Magistrini R, Albertazzi A, Pereira AC et al. Influence of ACE I/D gene polymorphism in the progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(11):3155-3163.
- (34) Varagic J, Ahmad S, Nagata S, Ferrario CM. ACE2: angiotensin II/angiotensin-(1-7) balance in cardiac and renal injury. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16(3):420.

- (35) Nauli SM, Kawanabe Y, Kaminski JJ, Pearce WJ, Ingber DE, Zhou J. Endothelial cilia are fluid shear sensors that regulate calcium signaling and nitric oxide production through polycystin-1. *Circulation* 2008; 117(9):1161-1171.
- (36) Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM, Tangel DJ, Duley IT, Kaehny WD et al. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1990; 38(6):1177-1180.
- (37) Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int* 2008; 74(9):1192-1196.
- (38) Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992; 41(5):1311-1319.
- (39) Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Rescaldani M, Grassi G, Mancia G. Is white-coat hypertension a risk factor for carotid atherosclerosis? A review and meta-analysis. *Blood Press Monit* 2015; 20(2):57-63.
- (40) Cuspidi C, Rescaldani M, Tadic M, Sala C, Grassi G, Mancia G. White-coat hypertension, as defined by ambulatory blood pressure monitoring, and subclinical cardiac organ damage: a meta-analysis. *J Hypertens* 2015; 33(1):24-32.
- (41) Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Rescaldani M, De Giorgi GA, Grassi G et al. Untreated masked hypertension and carotid atherosclerosis: a meta-analysis. *Blood Press* 2015; 24(2):65-71.
- (42) Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Rescaldani M, Grassi G, Mancia G. Untreated Masked Hypertension and Subclinical Cardiac Damage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Hypertens* 2015; 28(6):806-813.
- (43) Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348(24):2407-2415.
- (44) Stergiou GS, Salgami EV, Tzamouranis DG, Roussias LG. Masked hypertension assessed by ambulatory blood pressure versus home blood pressure monitoring: is it the same phenomenon? *Am J Hypertens* 2005; 18(6):772-778.
- (45) Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008; 26(9):1715-1725.

- (46) Ben Dov IZ, Ben Arie L, Mekler J, Bursztyn M. In clinical practice, masked hypertension is as common as isolated clinic hypertension: predominance of younger men. *Am J Hypertens* 2005; 18(5 Pt 1):589-593.
- (47) Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. *Circulation* 1990; 81(2):700-702.
- (48) de la SA, Segura J, Gorostidi M, Banegas JR, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Diurnal blood pressure variation, risk categories and antihypertensive treatment. *Hypertens Res* 2010; 33(8):767-771.
- (49) Goswami P, Drawz P, Rahman M. Nocturnal dosing and chronic kidney disease progression: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18(5):381-385.
- (50) Tachibana R, Tabara Y, Kondo I, Miki T, Kohara K. Home blood pressure is a better predictor of carotid atherosclerosis than office blood pressure in community-dwelling subjects. *Hypertens Res* 2004; 27(9):633-639.
- (51) Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012; 30(3):449-456.
- (52) Niiranen TJ, Maki J, Puukka P, Karanko H, Jula AM. Office, home, and ambulatory blood pressures as predictors of cardiovascular risk. *Hypertension* 2014; 64(2):281-286.
- (53) Seeman T, Dusek J, Vondrichova H, Kyncl M, John U, Misselwitz J 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(3):107-110.
- (54) De Almeida EA, de Oliveira EI, Lopes JA, Almeida AG, Lopes MG, Prata MM. Ambulatory blood pressure measurement in young normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Rev Port Cardiol* 2007; 26(3):235-243.
- (55) Sans AL, Roca-Cusachs A, Torra R, Calero F, Arias P, Ballarin J et al. [Relationship between renal size and blood pressure profile in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal failure]. *Nefrologia* 2010; 30(5):567-572.
- (56) Seeman T, Sikut M, Konrad M, Vondrichova H, Janda J, Scharer K. Blood pressure and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1997; 11(5):592-596.
- (57) Nunan D, Thompson M, Heneghan CJ, Perera R, McManus RJ, Ward A. Accuracy of self-monitored blood pressure for diagnosing hypertension in primary care. *J Hypertens* 2015; 33(4):755-762.

- (58) Handa SP. Cardiovascular manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease in young adults. *Clin Invest Med* 2006; 29(6):339-346.
- (59) Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc* 2010; 85(5):460-472.
- (60) Patel BC, Gupta R, Latif F. Indices of central aortic blood pressure and their impact on cardiovascular outcomes. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2012; 13(1):38-45.
- (61) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31(7):1281-1357.
- (62) Martinez-Vea A, Bardaj A, Gutierrez C, Garca C, Peralta C, Marcos L et al. Exercise blood pressure, cardiac structure, and diastolic function in young normotensive patients with polycystic kidney disease: a prehypertensive state. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(2):216-223.
- (63) Borresen ML, Wang D, Strandgaard S. Pulse wave reflection is amplified in normotensive patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease and normal renal function. *Am J Nephrol* 2007; 27(3):240-246.
- (64) Kocyigit I, Kaya MG, Orselik O, Kaya C, Akpek M, Zengin H et al. Early arterial stiffness and inflammatory bio-markers in normotensive polycystic kidney disease patients. *Am J Nephrol* 2012; 36(1):11-18.
- (65) Rong S, Jin X, Ye C, Chen J, Mei C. Carotid vascular remodelling in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14(1):113-117.
- (66) Martinez-Vea A, Gutierrez C, Bardaji A, Pastor R, Garcia C, Peralta C et al. Microalbuminuria in normotensive patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32(5):356-359.
- (67) Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5(6):1349-1354.
- (68) Gabow PA, Bennett WM. Renal manifestations: complication management and long-term outcome of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 1991; 11(6):643-652.
- (69) Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, Dennis VW, Hartman JA, Roth D 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(12):2037-2047.

- (70) Schrier R, McFann K, Johnson A, Chapman A, Edelstein C, Brosnahan G 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(7):1733-1739.
- (71) Zeltner R, Poliak R, Stiasny B, Schmieder RE, Schulze BD. Renal and cardiac effects of antihypertensive treatment with ramipril vs metoprolol in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(2):573-579.
- (72) Schnabel RB, Yin X, Larson MG, Yamamoto JF, Fontes JD, Kathiresan S et al. Multiple inflammatory biomarkers in relation to cardiovascular events and mortality in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33(7):1728-1733.
- (73) Menon V, Rudym D, Chandra P, Miskulin D, Perrone R, Sarnak M. Inflammation, oxidative stress, and insulin resistance in polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(1):7-13.
- (74) Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin Chem* 2009; 55(11):1932-1943.
- (75) Salgado JV, Souza FL, Salgado BJ. How to understand the association between cystatin C levels and cardiovascular disease: Imbalance, counterbalance, or consequence? *J Cardiol* 2013; 62(6):331-335.
- (76) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(12):1440-1463.
- (77) Agarwal R. Home and ambulatory blood pressure monitoring in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18(6):507-512.
- (78) Papadopoulos DP, Makris TK. Masked hypertension definition, impact, outcomes: a critical review. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9(12):956-963.
- (79) Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Bae KT, Baumgarten DA 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(3):1035-1045.
- (80) Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Schrier RW, Braun WE, Steinman TI et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014; 371(24):2267-2276.

- (81) Bankir L, Bichet DG, Bouby N. Vasopressin V2 receptors, ENaC, and sodium reabsorption: a risk factor for hypertension? *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299(5):F917-F928.
- (82) Ecker T. Cardiovascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Curr Hypertens Rev* 2013; 9(1):2-11.
- (83) Dicks E, Ravani P, Langman D, Davidson WS, Pei Y, Parfrey PS. Incident renal events and risk factors in autosomal dominant polycystic kidney disease: a population and family-based cohort followed for 22 years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(4):710-717.
- (84) Anguiano L, Riera M, Pascual J, Valdivielso JM, Barrios C, Betriu A et al. Circulating angiotensin-converting enzyme 2 activity in patients with chronic kidney disease without previous history of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015.
- (85) Ferrario CM, Varagic J. The ANG-(1-7)/ACE2/mas axis in the regulation of nephron function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298(6):F1297-F1305.
- (86) Raptis V, Georgianos PI, Sarafidis PA, Sioulis A, Makedou K, Makedou A et al. Elevated asymmetric dimethylarginine is associated with oxidant stress aggravation in patients with early stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2013; 38(1):72-82.
- (87) Wang D, Iversen J, Wilcox CS, Strandgaard S. Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64(4):1381-1388.
- (88) Klawitter J, Reed-Gitomer BY, McFann K, Pennington A, Klawitter J, Abebe KZ et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307(11):F1198-F1206.