

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO LOS ANDES
POSTGRADO DE NEFROLOGIA

**FUNCION TUBULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL
POLIQUISTICA AUTOSOMICA DOMINANTE (ERPAD) SIN DETERIORO DE LA
FUNCION RENAL. ESTUDIO COMPARATIVO CON MIEMBROS DEL MISMO
GRUPO FAMILIAR SIN DIAGNOSTICO DE ERPAD**

DONACION

Autor: Dra. Sandra Sepúlveda

Tutor: Dra. Carmen Fernández

SERBIULA
Tullio Febres Cordero

MERIDA – VENEZUELA

2013

**FUNCION TUBULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL
POLIQUISTICA AUTOSOMICA DOMINANTE (ERPAD) SIN DETERIORO DE LA
FUNCION RENAL. ESTUDIO COMPARATIVO CON MIEMBROS DEL MISMO
GRUPO FAMILIAR SIN DIAGNOSTICO DE ERPAD**

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MEDICO
SANDRA PATRICIA SEPULVEDA SANCHEZ, CC N° 37.336.781, ANTE EL
CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS
ANDES, COMO CREDENCIAL DE MERITO PARA LA OBTENCION DEL GRADO
DE ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

Autor:

Dra. Sandra Patricia Sepúlveda Sánchez
Medico
Residente III año Postgrado de Nefrología
Facultad de Medicina
Universidad de Los Andes
Mérida – Venezuela

Tutor:

Dra. Carmen Fernández de Montier
Especialista en Nefrología
Profesor Titular Facultad de Medicina
Universidad de Los Andes
Mérida - Venezuela

AGRADECIMIENTOS

Ante todo a Dios y a la virgen de Torcoroma, por darme la oportunidad de hacer mi sueño realidad, por darme las fuerzas cada mañana para seguir adelante.

A mis padres, porque me dieron la vida y porque gracias a ellos soy quien soy, por enseñarme día a día los valores y educarme bajo grandes principios, por ser el muro en el que apoyo cada día.

A mis hermanos, por ser parte fundamental de mi vida, por sus palabras de aliento y por recordarme cada día que no tengo de que preocuparme, porque ellos están ahí para darme la mano.

A mi novio, por su apoyo incondicional, por estar ahí a pesar de la distancia y por enseñarme que el amor supera las fronteras.

A mi tutora, Dra. Carmen Fernández, por su tiempo, dedicación y por darme bases necesarias para realizar este trabajo especial de grado.

A mis maestros, por guiarme cada día en el camino de la nefrología, por crear en mí, las bases necesarias para crecer como especialista.

Al personal de laboratorio, por estar siempre atentos a colaborarnos para la realización TEG.

Al servicio de Radiología y Diagnóstico por imagen, por la valiosa colaboración para realizar ultrasonido abdominal, a los individuos estudiados.

A mis compañeros, porque no solamente fueron eso, sino amigos que me brindaron su apoyo en las buenas y en las malas, con quien viví grandes momentos que siempre van a estar en mi corazón, especialmente a Alfredo por ser mi amigo y mi compañero de lucha desde el primer día.

INDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCION	9
Planteamiento del problema	9
Antecedentes	9
Marco Teórico	10
Hipótesis	14
OBJETIVO GENERAL	15
Objetivos Específicos	15
METODOS	16
Criterios de Inclusión	16
Criterios de Exclusión	17
Procedimiento	17
Análisis Estadístico	19
RESULTADOS	20
DISCUSION	30
CONCLUSIONES Y RECOMEDACIONES	33
BIBLIOGRAFIA	34
ANEXOS	

RESUMEN

Introducción: La enfermedad poliquística autosómica dominante (ERPAD) es la enfermedad hereditaria renal más frecuente por lo que merece especial atención, debido a que genera Enfermedad Renal Crónica (ERC) secundaria a Nefritis Túbulo Intersticial Crónica. **Objetivo:** Determinar la función tubular en pacientes con Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante sin deterioro de la función renal y compararlo con el grupo control. **Métodos:** Se realizó un estudio transversal de caso control. Caso: Miembro de un grupo familiar portador de ERPAD diagnosticada por ecografía con función renal normal, Control: Un miembro del mismo grupo familiar en estudio que no tenga presencia de quistes por ecografía renal. Se realizaron pruebas de concentración, dilución, manejo renal del agua y niveles plasmáticos y urinarios de electrolitos y ácido úrico. **Resultados:** los resultados revelan una alteración en la capacidad de concentración y dilución de la orina al compararlo con el grupo control, en relación con el manejo del ácido úrico se evidencio un incremento en la concentración plasmática sin aumento en la excreción, el manejo del agua a través CH₂O no fue concluyente. **Conclusión:** Los pacientes portadores de ERPAD presentan alteración en la capacidad de concentración y dilución de la orina, al igual para el manejo renal del agua y se observó de forma predominante la hiperuricemia. **Palabras clave:** ERPAD, función renal normal, quistes, osmolaridad, CH₂O, concentración, dilución.

ABSTRACT

Introduction: Autosomal dominant polycystic kidney disease is an hereditary disorder so it deserves special attention, because leady to chronic tubulointerstitial Nephritis.. **Objective:** To determine tubular function in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with normal glomerular filtration and compared with the control group. **Methods:** A cross sectional study was conducted case control. Case: ADPKD patients diagnosed by ultrasound with normal glomerular filtration, Control: same family members without renal cysts. We determinate concentration, dilution, water management and renal plasma and urine levels of electrolytes and uric acid test in all patients. **Results:** we observed an impaired ability to concentrate and dilute urine in all patients when compared with the control group, and large porcentage of patientes show elevation uric acid. **Conclusion:** All patients with ADPKD have impaired ability to concentrate and dilute urine, as for the renal handling of water. The study observed so predominate hyperuricemia. **Keywords:** ADPKD, normal glomerular filtration, cysts, osmolarity, CH₂O, concentration, dilution

INTRODUCCION

Planteamiento del Problema

La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD) es la más frecuente de las enfermedades renales hereditarias, se presenta en 1 de cada 1000 nacidos vivos, es multisistémica, afecta fundamentalmente al riñón, es de evolución lenta y progresiva hacia la insuficiencia renal crónica secundaria a Nefritis Intersticial Crónica.¹

La ERPAD produce inicialmente anormalidades de la función renal como son reducción de la capacidad de concentración y dilución urinaria que ocurre en forma temprana probablemente a consecuencia de la alteración de la arquitectura renal por la aparición de los quistes, que origina alteración en los mecanismos de multiplicación y contracorriente.² El objetivo del presente estudio es conocer la función renal tubular en los pacientes portadores de ERPAD, calculando osmolaridad máxima urinaria tanto para pruebas de concentración como de dilución en pacientes con filtración glomerular normal medida por el clearance de creatinina (>90 ml/min) y compararlos con un grupo control.

Antecedentes

Patricia Gabow y cols, estudiaron 300 miembros de familias portadoras de ERPAD, 193 con creatinina menor e igual a 1.5 mg/dl, se les practico pruebas de capacidad de concentración. El resultado de este estudio concluyó que la concentración urinaria es menor en los sujetos con ERPAD que en el grupo

control, siendo estadísticamente significativa, lo que estaría relacionado con una menor masa renal.³

Rufino Pabico y cols realizaron un estudio con pacientes con ERPAD y pacientes con riñón medular esponja (RME) con tasa de filtración glomerular (TFG) normal, determinada por la depuración de inulina, y el flujo plasmático renal efectivo (FPRE), medido por aclaramiento de paraaminohipurato, se sometió a medición de las funciones tubulares proximal y distales como la concentración máxima urinaria. Los resultados fueron que la máxima concentración urinaria después de la privación del fluido se vio afectada tanto en los pacientes ERPAD y RME, pero el mecanismo de dilución se encontraba intacto. En conclusión las funciones tubulares proximales y distales se alteran en pacientes con ERPAD y RME cuando el TFG es normal, lo que indica alteración tubular por los quistes y por la falla túbulo-intersticial.⁴

Marco Teórico

Algunos refieren que ERPAD fue reportada por primera vez en Francia a comienzos del siglo XVII y otros la sitúan a finales del siglo XIX. La naturaleza hereditaria de esta enfermedad fue reconocida desde principios del siglo XX. Los estudios de Dalgaard en 1957 establecieron el patrón de herencia autosómico dominante de la enfermedad, pero no fue hasta 1985 que se localizó un gen asociado con el riñón poliquístico autosómico dominante en el brazo corto del cromosoma 16.⁵

La ERPAD es una alteración hereditaria que se caracteriza por quistes ubicados en cualquier porción de la nefrona y asociado a otra sintomatología de tipo extrarrenal. Se considera la alteración renal de tipo hereditario más frecuente y su incidencia mundial es aproximadamente 1:600 A 1:1000 nacidos vivos; las tasas de incidencia de personas con ERPAD que requieren terapia de suplencia renal bien sea diálisis en cualquiera de sus modalidades o trasplante renal es del 8.7 por millón. ⁶

Su transmisión es autosómico dominante, y su penetrancia completa, es decir que cada hijo tiene un 50% de probabilidad de heredar la enfermedad. La presentación es variable, y existen 3 genes implicados, el 85% por mutación en PKD1 ubicado en el brazo corto del cromosoma 16 y el 15% por mutación en PKD2 que se localiza en el cromosoma 4 y que se manifiesta de forma más tardía con mejor pronóstico renal, y el PKD3. ⁶

Para la formación de los quistes, Gardner desarrollo tres hipótesis; la primera plantea como defecto primario una debilidad aumentada de la membrana basal. La segunda involucra el movimiento invertido de agua y solutos, que fluye y efluye de las nefronas afectadas. La tercera implica la hiperplasia epitelial, los mucolípidos o ambas como causa de obstrucción parcial del flujo tubular. Se produce la dilatación como consecuencia del aumento de la presión intraluminal que existe en estos riñones. ⁵

Desde el punto de vista histopatológico los quistes se pueden originar en la corteza o en la medula, a nivel microscópico se observa esclerosis de los vasos preglomerulares, fibrosis intersticial e hiperplasia tubular epitelial. Las células

epiteliales que limitan el quiste tienen un crecimiento acelerado y los quistes se forma por dilatación focal de las células tubulares existentes y posterior se aíslan del túbulo; la secreción de su interior esta mediada por un canal cloro AMP cíclico dependiente.⁷

Los riñones en la ERPAD se hallan generalmente aumentados de tamaño. Se han reportado casos que los riñones pueden exceder los 40 cm de longitud y pesar hasta 8 kg. Los quistes pueden variar de tamaño: entre pocos milímetros y varios centímetros, y su contenido puede ser claro, turbio o achocolatado. Estos quistes son irregulares y producen distorsión del contorno renal, y si se realiza estudio microscópico se observa que pueden originarse en cualquier parte de la nefrona y no se trata en realidad de quistes sino de una invaginación sacular de la nefrona.⁵

La manifestación funcional renal inicial es la poliuria debida a la disminución de la capacidad de concentración y disminución del flujo sanguíneo renal. La enfermedad renal terminal es secundaria a NIC con variantes concomitantes como la nefroangioesclerosis, atrofia tubular, inflamación intersticial y apoptosis, viéndose afectado de forma importante la función tubular.^{8,9}

En fases posteriores la ERPAD se asocia a hipertensión arterial sistémica por aumento en la secreción de renina y también de poliglobulia por un aumento en la secreción de la eritropoyetina.¹⁰ La hipertensión arterial se presenta en el 30 % de los niños, el 60 % de los adultos antes que desarrollen insuficiencia renal terminal y el 80 % de las insuficiencias renales crónicas terminales. El aumento de la presión arterial parece estar mediado por la activación del sistema renina-

angiotensina-aldosterona. La patogénesis de la hipertensión puede estar mediada por diferentes mecanismos en el curso de la enfermedad y su aparición está considerada un signo de mal pronóstico. El dolor abdominal o en el flanco es uno de los síntomas frecuentes de la enfermedad; el 60 % de aparición y se plantea que el dolor es debido al aumento de tamaño del riñón.⁵

La ecografía renal se utiliza ampliamente para la detección presintomático de las personas en situación de riesgo, y de estos los sujetos que están entre 15 y 29 años de edad, la presencia de al menos dos quistes renales (unilateral o bilateral) es suficiente para el diagnóstico, debido a los quistes renales simples son raros en este grupo de edad, por lo que el hallazgo de un quiste renal altamente específico para la ERPAD. Por el contrario, criterios más estrictos son para las personas de mayor edad, debido a la creciente prevalencia de quistes renales simples. Entre las personas en situación de riesgo que están entre 30 a 59 años y 60 o más, la presencia de al menos dos quistes en cada riñón y por lo menos cuatro quistes en cada riñón, respectivamente, son necesarios para el diagnóstico.^{11,12} En conclusión los criterios incluyen:

* Al menos dos quistes uni o bilateral en personas menores de 30 años de edad

*Dos quistes en cada riñón en individuos con edades entre 30 a 59 años

*Cuatro quistes en cada riñón en personas mayores de 60 años o más.^{11,13}

Teniendo en cuenta que los trastornos de la capacidad del riñón para concentrar y diluir la orina, son centrales en los trastornos de tipo tubulointersticial, es importante para el estudio de esta patología aplicar las pruebas adecuadas para medir tal función como son las pruebas de restricción hidrosalina, prueba de sobrecarga hídrica y el Clearance del agua libre.¹⁴

HIPÓTESIS

Los pacientes con enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante presentan alteración en la concentración de la orina en forma temprana previo al deterioro de la función renal.

www.bdigital.ula.ve

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la función tubular en pacientes con Enfermedad Renal Poliústica Autosómico Dominante sin deterioro de la función renal y compararlo con el grupo control.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar los mecanismos de concentración urinaria posterior a prueba de restricción hídrica en pacientes con ERPAD y grupo control.
2. Evaluar el proceso de dilución urinaria posterior a la prueba de sobrecarga hidrosalina en pacientes con ERPAD y grupo control
3. Conocer el manejo renal del agua en pacientes con ERPAD sin deterioro de la función renal
4. Determinar los niveles plasmáticos y urinarios de sodio, potasio, cloro, calcio y ácido úrico en los pacientes con diagnóstico de ERPAD sin alteración de la función renal

METODOS

Se realizó un estudio transversal de caso control. Siendo la población a estudiar sujetos con antecedente genético o epidemiológico con Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante.¹⁵

Caso (Grupo ERPAD): paciente portador de ERPAD diagnosticada por ecografía con función renal normal

Control (Grupo Control): miembro del mismo grupo familiar sin presencia de quistes por ecografía renal.

Función renal conservada: paciente con Clearance de creatinina mayor o igual 90 ml/min¹⁶

Diagnostico ecográfico de ERPAD:

- Al menos dos quistes uni o bilateral en personas menores de 30 años de edad
- Dos quistes en cada riñón en edades individuos 30 a 59 años
- Cuatro quistes en cada riñón en personas mayores de 60 años o más.^{11,13}

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Antecedente genético y epidemiológico de Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante
2. Presencia de quiste renales por ultrasonido
3. Clearance de creatinina > 90 ml/min

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Clearance de creatinina < 90 ml/min.¹⁶
2. Portadores de enfermedad renal crónica conocida.

PRUEBAS A REALIZAR

1. PRUEBA DE RESTRICCIÓN HIDROSALINA: Es una prueba que se basa en valorar la producción de hormona antidiurética de forma endógena mediante la restricción de líquidos por un tiempo prolongado y esto permite la reabsorción de agua a nivel del túbulo colector.⁸

La metodología para realizar la prueba es explicarle al paciente que debe realizar una dieta seca a partir de la 6 pm del día anterior al estudio y se recoge cuatro muestras espontáneas de orina para medir osmolaridad máxima.^{8,17}

Valor Normal >800 mOsm/Kg H₂O

2. PRUEBA DE SOBRECARGA HIDRICA: el principal objetivo es valorar la respuesta tubular después de la ingesta de abundante en ausencia de vasopresina.¹⁸

Su metodología consiste en: citar al paciente horas antes del estudio y administrar 2000 de solución salina y posterior a esto tomar cuatro muestras y medir la osmolaridad.^{8,17}

Valor Normal <160 mOsm/Kg H₂O

3. CLEARENCE DE AGUA LIBRE: El agua libre se define como el agua totalmente libre de soluto. Se considera también como el agua sin soluto que se añadido o se ha reabsorbido.¹⁴

$$CH_2O = V \cdot (U_{osm} + V) / P_{osm}$$

U_{osm}: osmolaridad urinaria

P_{osm}: osmolaridad plasmática

V: volumen urinario por minuto

C_{osm}: clearance osmolar

CH₂O: clearance de agua libre

PROCEDIMIENTO

1. Selección de los pacientes: Detectar el caso índice en la consulta externa o en las unidades satélites de hemodiálisis de la región, luego ubicar a sus familiares.

2. Consentimiento informado

3. Realizar Mapa Genealógico

4. Realización de ultrasonido renal y abdominal a los sujetos con antecedentes epidemiológicos o genéticos de ERPAD

5. Laboratorios (Glucemia, urea, creatinina, ácido úrico, calcio, fosforo, sodio, potasio, cloro, Clearance de creatinina y calcio, fosforo y ácido úrico e orina) en el Laboratorio de Nefrología IAHULA con equipo de química automatizado Olympus AU400

6. Prueba de Restricción Hidrosalina en el Laboratorio de Nefrología IAHULA utilizando para medir la osmolaridad un osmómetro (osmomat 030), tomando cuatro muestras parciales de orina recolectadas con intervalo de una hora, a partir de las 6 am

7. Prueba de sobrecarga hídrica en el Laboratorio de Nefrología IAHULA utilizando para medir la osmolaridad un osmómetro (osmomat 030), tomando cuatro muestras parciales de orina recolectadas con intervalo de una hora, a partir de la 6 am.

8. Hoja de recolección de datos: registrar todos los valores obtenidos en tabla de datos

9. Tabulación de los datos

Análisis Estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 19.

Para describir la muestra y algunas variables se utilizó medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar con el 95% de intervalo de confianza).

Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, con un nivel de significancia estadística de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 8 familias con antecedentes epidemiológico de ERPAD, detectados en la consulta externa del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, quienes cumplieron con los criterios de inclusión anteriormente descritos y previa de consentimiento informado. (Ver anexo).

De las 8 familias, 66 sujetos aceptaron participar en el estudio, pero 5 fueron excluidos, 3 de ellos por tener un clearance de creatinina <90 ml/min y 2 por ser portadores de Hipertensión arterial, 61 pacientes fueron estudiados y posterior a la realización de la ecografía renal, 40 formaron parte de grupo ERPAD y 21 del grupo control. (Tabla 1, Figura 1)

Tabla 1. Distribución de los miembros de cada familia estudiada en los 2 grupos

FAMILIAS	ERPAD		CONTROL	
	N	%	n	%
Familia 1	5	12,5	4	19,5
Familia 2	2	5	0	0
Familia 3	4	10	3	14,3
Familia 4	5	12,5	3	14,3
Familia 5	4	10	2	9,5
Familia 6	6	15	3	14,3
Familia 7	8	20	4	19,5
Familia 8	6	15	2	9,5

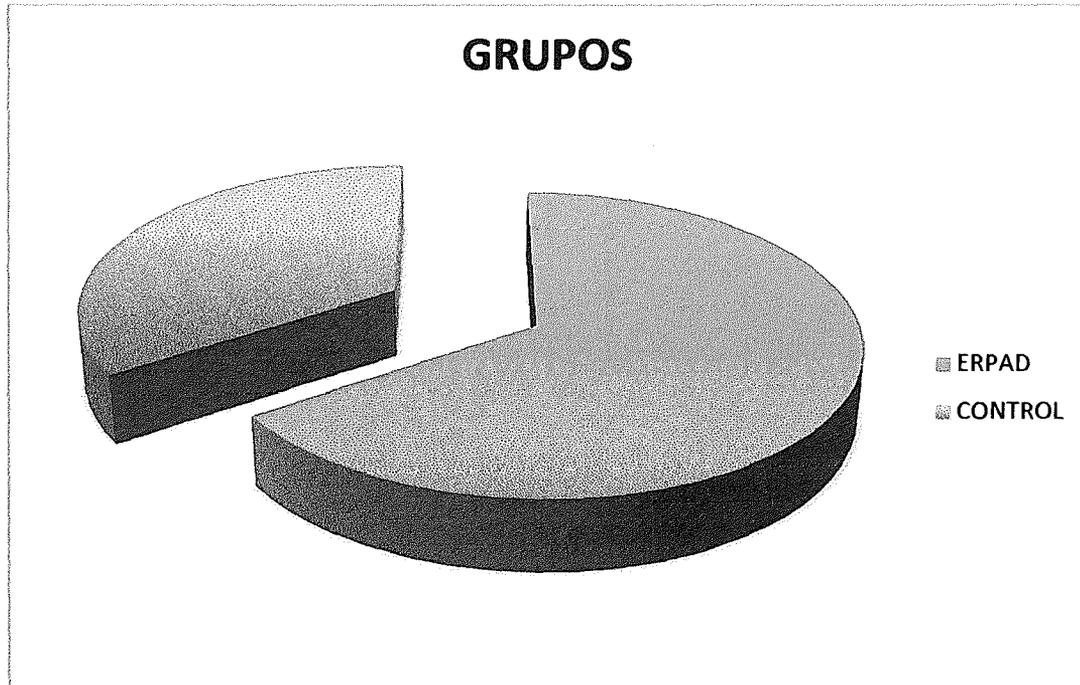


Figura 1. Distribución de la muestra en los dos grupos.

www.bdigital.ula.ve

Tabla 2. Distribución de los casos y los controles según grupo etario y sexo

GRUPO ETARIO	ERPAD				CONTROL			
	MASCULINO		FEMENINO		MASCULINO		FEMENINO	
	n	%	n	%	n	%	n	%
16-20 AÑOS	4	10	11	27,5	7	33,3	1	4,8
21-30 AÑOS	7	17,5	3	7,5	3	14,3	2	9,5
31-40 AÑOS	0	0	3	7,5	1	4,8	2	9,5
41-50 AÑOS	4	10	8	20	3	14,3	2	9,5
TOTAL	15	27,5	25	62,5	14	66,7	7	33,3

Los 61 sujetos estudiados estaban edades comprendidas entre los 16 a 50 años de edad, con una media para el grupo ERPAD de $29,9 \pm 11,9$ y para el grupo

control de $28,8 \pm 11,6$, los cuales se dividieron en 4 grupos etarios, estando la mayor parte de la población entre los 16 y 20 años de edad tanto para el grupo ERPAD como para el grupo control (Tabla 2). La distribución por sexo para el grupo ERPAD fue predominantemente femenino con un 62,5% y masculino 26,5%; por el control en el grupo control el predominio fue masculino 66,7% versus 33.3% para el sexo femenino. (Figura 2)

El clearance de creatinina fue de $105; 7 \pm 13$ para el grupo ERPAD y de $114,7 \pm 13$ para el grupo control, sin diferencia estadísticamente significativa, los niveles de sodio, potasio, cloro, calcio y ácido úrico se pueden observar en la tabla3.

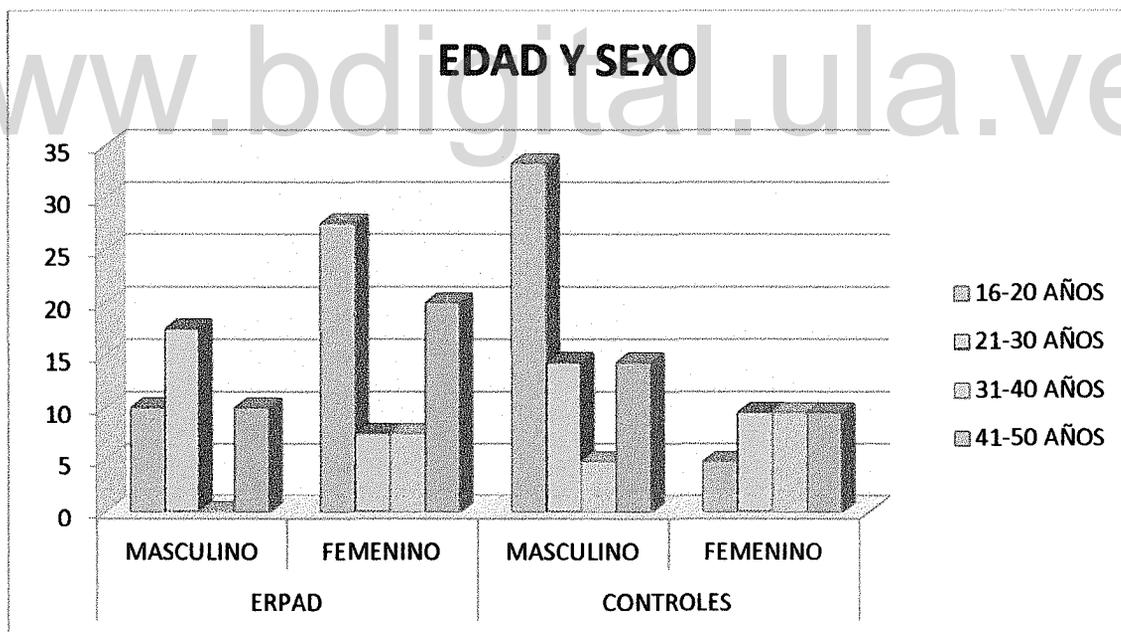


Figura 2. Distribución de los grupos y controles por grupo etario y sexo

Tabla 3. Niveles plasmáticos basales del grupo ERPAD y grupo control

Variable	ERPAD	CONTROL	Valor P
GLICEMIA	83,8±8,3	82,5±7,6	0,297
UREA	26,1±5,9	22,9±4,3	0,465
CREATININA	0,8±0,1	0,7±0,1	0,335
ACIDO URICO	6,7±1,8	4,1±1,3	0,00
CALCIO	9,4±0,7	9,5±0,6	0,498
FOSFORO	3,2±0,5	3,1±0,6	0,967
MAGNESIO	1,9±0,3	2,01±0,19	0,332
SODIO	141,3±2,9	140,1±2,9	0,637
POTASIO	3,8±0,3	4,1±0,3	0,164
CLORO	109,9±3,5	108,2±4,06	0,164

Los niveles de ácido úrico fueron de 2,8 a 9,7 mg/dL con un promedio de 7,8 ± 1,6 para el grupo ERPAD y de 4,15 ± 1 para el grupo control siendo estadísticamente significativa con una $P < 0,05$. (Tabla 4, Figura 3)

Tabla 4. Niveles de ácido úrico en el grupo ERPAD y control

Ácido Úrico (mg/dL)	ERPAD	CONTROL	valor P
2-4,9	4±0,7	3,6±0,5	0,00
5-6,9	5,8±0,7	6,3±0,7	0,00
>7	7,9±0,8	8,2±0	0,00

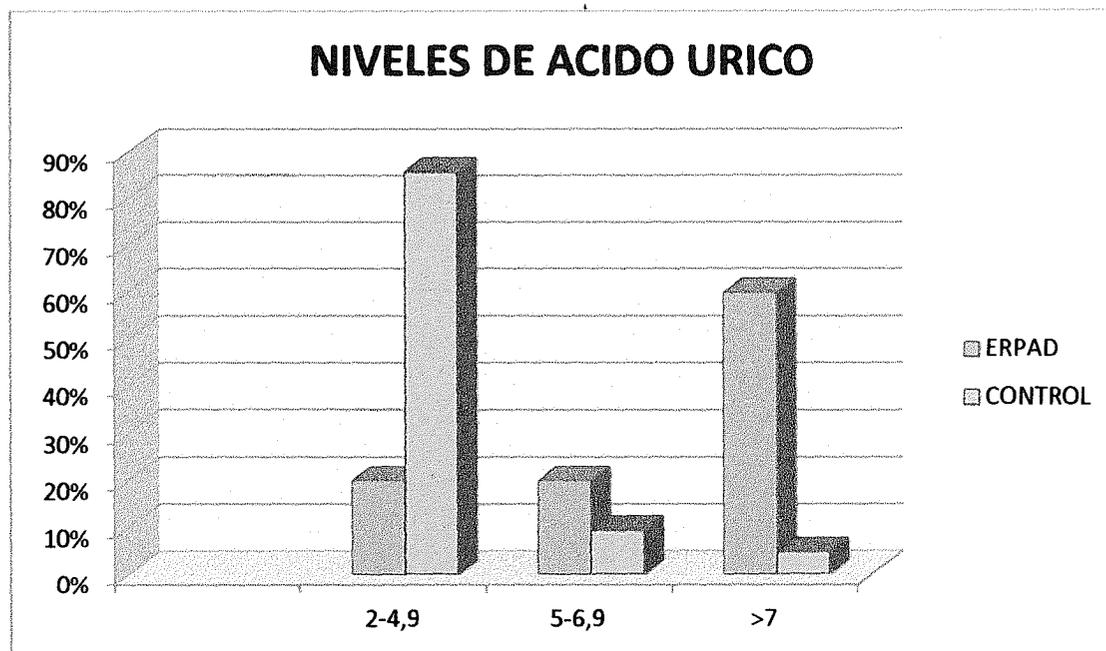


Figura 3. Niveles de ácido úrico en el grupo ERPAD y grupo control

En la tabla 5 se puede observar los niveles concentración máxima urinaria posterior a la prueba de restricción hídrica en la 4 muestras recolectadas, valores entre $705,5 \pm 106,8$ y $710,3 \pm 104,2$ mOsm/Kg H₂O para el grupo ERPAD y $1087,8 \pm 66,3$ y $1109,4 \pm 59,4$ para el grupo control, siendo la diferencia altamente significativa. (Figura 4 y 5).

Tabla 5. Osmolaridad urinaria posterior a restricción hídrica en grupo ERPAD Y CONTROL

	ERPAD	CONTROL	Valor P
OSM 1h (mOsm/Kg H ₂ O)	705,5±109,5	1088,4±83,5	0,00
OSM 2h (mOsm/Kg H ₂ O)	706,6±101,9	1087,8±66,3	0,00
OSM 3h (mOsm/Kg H ₂ O)	705,5±106,8	1109,4±59,4	0,00
OSM 4h (mOsm/Kg H ₂ O)	710,3±104,2	1104,7±65,4	0,00

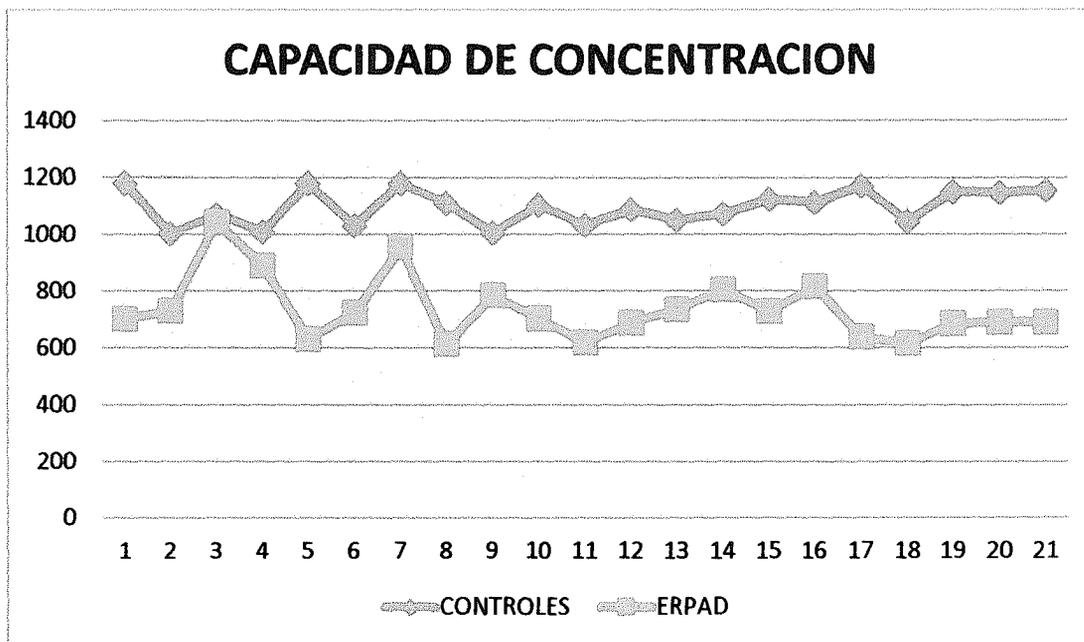


Figura 4. Capacidad de concentración máxima de los grupos ERPAD y control

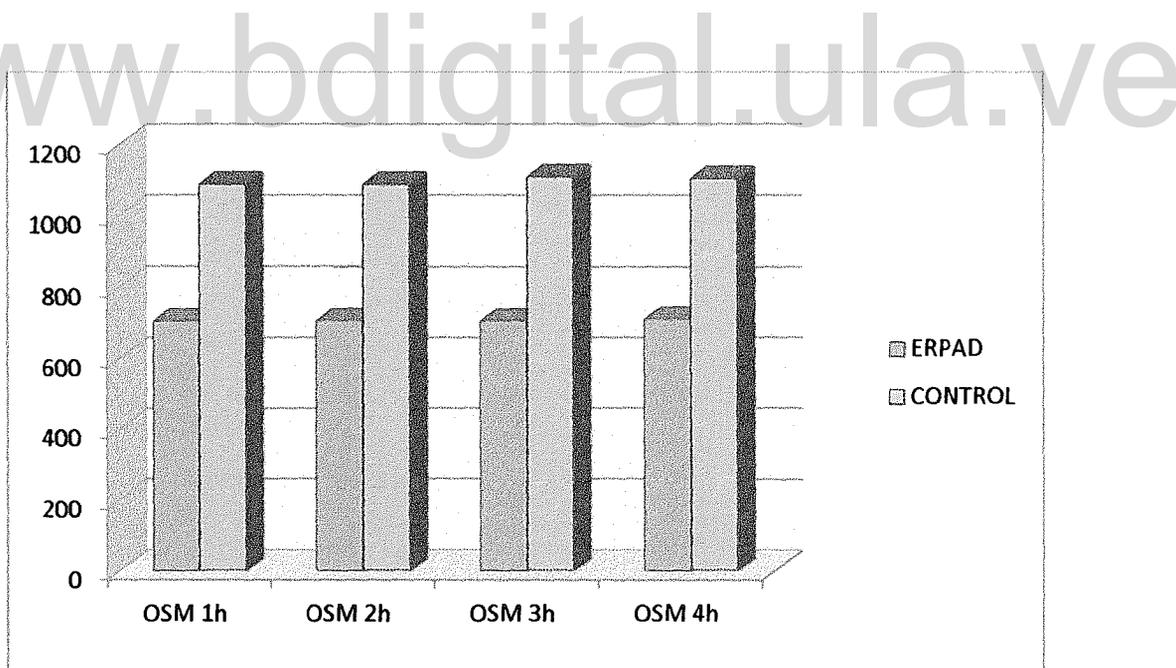


Figura 5. Osmolaridad horaria durante la prueba de concentración grupo ERPAD y el grupo control

En la tabla 6 se observan los niveles dilución máxima urinaria posterior a la prueba de sobrehidratación en la 4 muestras recolectadas, con valores entre $312,6 \pm 56,2$ y $317,7 \pm 64,9$ mOsm/Kg H₂O para el grupo ERPAD y $158 \pm 56,4$ y $174,5 \pm 66,8$ mOsm/Kg H₂O para el grupo control, siendo estadísticamente significativo, con una $P < 0,05$. (Figura 6 y 7).

Tabla 6. Osmolaridad urinaria posterior a sobrehidratación en grupo ERPAD Y CONTROL

	ERPAD	CONTROL	Valor P
OSM 1h (mOsm/Kg H ₂ O)	$313,7 \pm 55,9$	$174,5 \pm 66,8$	0,00
OSM 2h (mOsm/Kg H ₂ O)	$317,2 \pm 58,3$	$167 \pm 55,3$	0,00
OSM 3h (mOsm/Kg H ₂ O)	$317,7 \pm 64,9$	$158 \pm 56,4$	0,00
OSM 4h (mOsm/Kg H ₂ O)	$312,6 \pm 56,2$	$159,3 \pm 57,5$	0,00

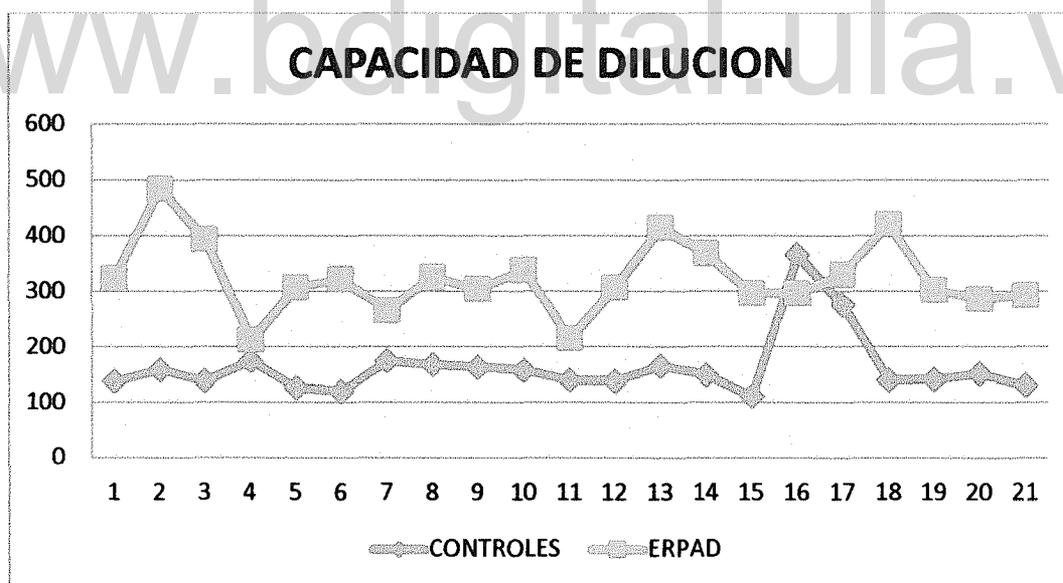


Figura 6. Capacidad máxima de dilución en el grupo ERPAD y grupo control

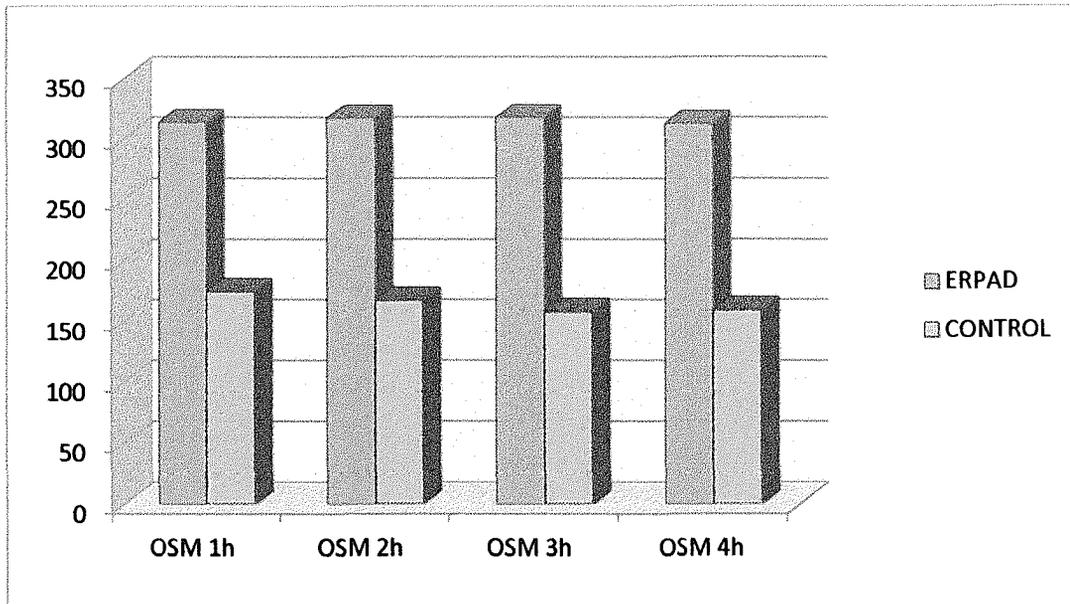


Figura 7. Osmolaridad horaria durante la prueba de dilución ERPAD y el grupo control

Al realizar el clearance osmolar y clearance de agua libre, tanto para la osmolaridad obtenida en la prueba de concentración como en la de dilución, se observó que el clearance osmolar (C_{osm}) se mantiene dentro de límites normales en los dos grupos estudiados, por el contrario el clearance de agua libre (CH_2O) durante la prueba de concentración con valores promedios $-0,96 \pm 0,72$ y $-1,84 \pm 0,69$ para el grupo ERPAD y control sin diferencia estadísticamente significativa; en la prueba de sobrecarga hidrosalina se observó CH_2O con valores promedio para el grupo ERPAD de $0,37 \pm 0,62$ y $1,39 \pm 0,75$ para el grupo control, siendo esta estadísticamente significativa (Tabla 7)

TABLA 7. CLEARENCE OSMOLAR Y DEL AGUA LIBRE, CON PRUEBA DE RESTRICCIÓN HIDRICA Y SOBRECARGA HIDROSALINA

PRUEBA	COsm		CH2O		Valor P
	ERPAD	CONTROL	ERPAD	CONTROL	
RESTRICCIÓN HIDRICA	3,49 ± 1,2	7,5 ± 2,8	-0,96 ± 0,72	-1,84 ± 0,69	0,198
SOBRECARGA HIDROSALINA	1,56 ± 0,91	1,84 ± 0,69	0,37 ± 0,62	1,39 ± 0,75	0,00

Se determinó los niveles urinarios de Sodio (UNa), potasio (UK), calcio (UCa), fósforo (UP) y ácido úrico (UAu), y se realizó comparación entre los dos grupos sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (Tabla 8).

Tabla 8. Niveles urinarios de electrolitos y ácido úrico en los 2 grupos

	ERPAD	CONTROL	VALOR P
U Na (mmol)	52,9±15,9	57,7±19,4	0,43
UK (mmol)	30,7±11,7	29,6±10,6	0,245
U Ca (mg/24h)	106,7±5,7	106,7±5,5	0,784
UP (mg/L 24h)	0,79±0,18	0,78±0,19	0,968
U Au (mg/24h)	526,1±60,8	526±82,3	0,047

U Na: Sodio urinario, UK: potasio urinario, UCa Calcio urinario

UP: fósforo urinario; U Au: ácido úrico urinario

A los pacientes se les realizó ultrasonido abdominal donde se evidenciaron quistes extrarrenales en el 25% de los pacientes del grupo ERPAD, siendo más frecuentes los quistes hepáticos con 17,5%, seguido por los quistes pancreáticos 2,5% como se muestra en la figura 8.

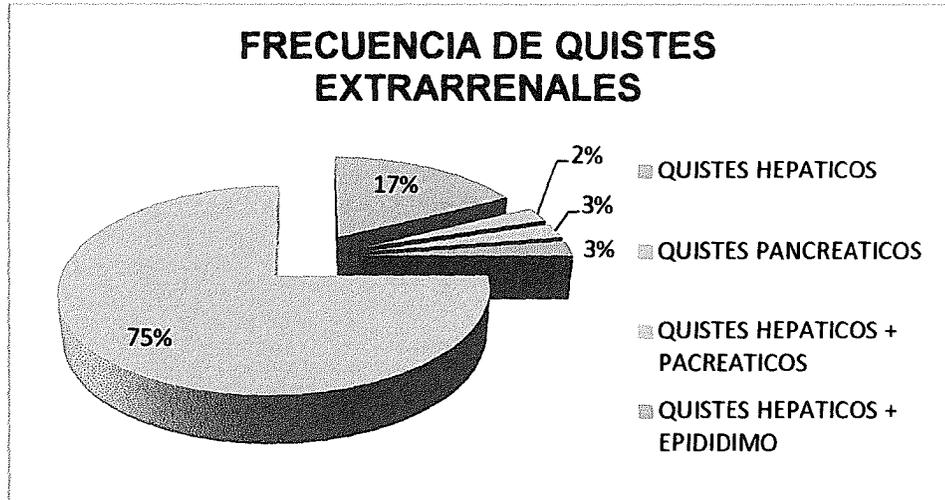


Figura 8. Frecuencia de quistes extrarrenales en pacientes del grupo ERPAD

www.bdigital.ula.ve

DISCUSION

La capacidad de un riñón normal para concentrar la orina varía entre 70 mOsm/kg H₂O en orinas muy diluidas (hiposmótica), hasta 1200 mosm/Kg H₂O en orinas muy concentradas (hiperosmótica), con un promedio de 600-800 mosm /Kg H₂O según las necesidades del organismo. En la fisiología normal los mecanismos de concentración requiere de cuatro elementos esenciales para su funcionamiento: 1- túbulos colectores medulares que pueden estar localizados dentro de un intersticio hipertónico. 2 células del túbulo colector que expresen V₂R (vasopresina) 3- la presencia de los canales de agua aquaporina 2 (AQP2) en la membrana basolateral dentro del túbulo colector logrando el movimiento transcelular de agua. 4- la presencia de los canales de agua aquaporina 1 (AQP1) en la membrana apical del túbulo colector, permitiendo mantener el flujo de agua a través de la membrana.

En el presente estudio se realizó un estudio de los niveles de los marcadores de función renal, los cuales se utilizaron para evaluar el grado de dilución urinaria. Estos marcadores son indicadores de función tubular renal, y sus alteraciones se relacionan directamente con el grado de daño renal.

En el presente estudio se realizó un estudio de los niveles de los marcadores de función renal, los cuales se utilizaron para evaluar el grado de dilución urinaria. Estos marcadores son indicadores de función tubular renal, y sus alteraciones se relacionan directamente con el grado de daño renal. En el presente estudio se realizó un estudio de los niveles de los marcadores de función renal, los cuales se utilizaron para evaluar el grado de dilución urinaria. Estos marcadores son indicadores de función tubular renal, y sus alteraciones se relacionan directamente con el grado de daño renal.

mOsm/Kg/H₂O; los que tenían quistes con función renal conservada la capacidad máxima fue de 700 mOsm/Kg H₂O. En pacientes con insuficiencia renal la orina era isoosmótica en relación a la del plasma. Gabow y Col³ encontraron hallazgos similares en 87 individuos con ERPAD y función renal conservada, además demostró que a mayor tamaño de los quistes mayor volumen del riñón y menor grado de concentración urinaria. Hallazgos semejantes fueron obtenidos por Pabico y col.⁴ y Rodríguez I²¹. Esta similitud en todos los estudios evidencia sin duda alguna que existe una relación inversa entre la osmolaridad urinaria y el daño estructural del riñón producido por la formación de los quistes que originan cambios anatómicos aun cuando la filtración glomerular aún esté conservada. El defecto de concentración renal está estrechamente relacionado con los cambios anatómicos tubulointersticiales y son independientes de la edad y la tasa de filtración glomerular; un segmento importante en la formación de quistes son los túbulos colectores a nivel cortico medular, área anatómica muy importante para producir una máxima concentración urinaria. Los cambios quísticos del túbulo colector, la atrofia tubular son fundamentales en la progresión de la enfermedad.³

En los pacientes estudiados uno de las alteraciones encontradas fue la elevación de los niveles de ácido úrico en sangre el cual fue altamente significativo en relación al grupo control. Con una excreción de ácido úrico que no está elevada, esto pudiese corresponder a un defecto en la homeostasis del ácido úrico previo al comienzo de la insuficiencia renal. Estos hallazgos son diferentes a los encontrados por Kaehny y col²² en un grupo de 301 miembros de familias portadoras de ERPAD concluyeron que los niveles de ácido úrico en sangre eran

similares en los pacientes con ERPAD con función renal normal y el grupo control. En la literatura está descrito que la homeostasis del ácido úrico está preservada en pacientes portadores de ERPAD con función renal conservada, cuando se compara con miembros de la misma familia no afectados. La hiperuricemia y la disminución de la excreción del ácido úrico se evidencia a medida que la función renal se deteriora.²³ En relación al hallazgo de elevación del ácido úrico en sangre en nuestro grupo de estudio, la causa debe ser dilucidada en estudios posteriores, investigando todos aquellos factores que pueden estar contribuyendo tales como el aumento de la síntesis, metabolismo alterado o disminución de la excreción del mismo.

En condiciones normales cuando un individuo se somete a restricción hídrica el CH_2O debe tener valores negativos, demostrando la capacidad de riñón de reabsorber agua libre de solutos ante esta situación; en los sujetos estudiados durante la prueba de restricción hidrosalina se encontró una menor capacidad para reabsorber agua en el grupo ERPAD al compararlo con el grupo control, sin ser esta estadísticamente significativa, por el contrario al realizar la prueba de sobrehidratación los individuos que conforman el grupo ERPAD presentaron una menor capacidad para excretar agua libre de solutos, demostrado con un valor menos positivo al hallar el CH_2O comparado con el grupo control, con significancia estadística.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Con nuestro grupo estudiado podemos concluir:

1. Los pacientes portadores de ERPAD presentan alteración tanto en los mecanismo de concentración como de dilución de la orina, al compararlos con los controles sanos.
2. En cuanto al manejo renal del agua, los datos obtenidos no fueron concluyentes.
3. El manejo de los electrolitos sérico y urinarios fue similar para los dos grupos, sin evidenciar alteración de los mismos.
4. En relación a la hiperuricemia, estudios posteriores deben realizarse

www.bdigital.ula.ve

BIBLIOGRAFIA

1. Rojas Betancourt, JM. Dávalos Iglesias, I. Cendán. Registro genético automatizado de la enfermedad renal poliquística autosómica dominante. *Bvs-sld*.2008; 37: 72-76
2. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., Enfermedad Poliquística Autosómica Dominante. *NCBI*. 2002;24 (2): 14-24
3. Gabow P, Kaehny W, Johnson A, et al, The Clinical utility concentrating capacity in polycystic kidney disease. *Kidney Internacional*. 1989; 35: 675-680
4. Pabico R, McKenna B., Freeman R., Renal tubular dysfunction in patients with cystic disease of kidneys. *Elsevier*. 1998; 51: 156-160
5. Gardner KD. Cystic kidney. *Kidney Int*. 1988; 33: 610-621
6. Brenner BM, Rector FC. Brenner y Rector's: *The Kidney*, 8° Ed. Filadelfia: Elsevier; 2008. P. 1284-1292.
7. García Nieto V., Santos F. *Nefrología Pediátrica*. 1 ed. Grupo Aula Médica: 17-25, 41-49, 439-449
8. Borrero J. y Montero O. *Fundamentos de Medicina: Nefrología*. 4 ed. Editorial CIB: P: 545-552.
9. Davison A M, Stewart J. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. vol 1. 3° Ed. Oxford, 2005 P:503-516
10. Reyes F. Enfermedad Renal Poliquística autosómica dominante: análisis de 20 casos clínicos. *Nefrología Mexicana*, vol. 25 2004; 67-70
11. Ravine D., Gibson R., et al. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominal polycystic kidney disease. *Lancet*. 1994; 343: 824-827
12. York P., *Diagnostic Approach in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1: 1108-1114.

13. Bear J., Morgan P., Lewis H., Age at clinical onset and at ultrasonography detection of adult polycystic kidney disease.. Am J med Genet 1984, vol 18: 45-53
14. Schrier R. Trastornos renales e hidroelectrolíticos. 7 ed. Philadelphia: Wolters klunwer; 2011:1-11.
15. Lazcano Ponce E y col. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. Salud Pub Mex. 2001; 43 (2):135-150.
16. Alcázar R., Egocheaga M., Orte L., Lobos J., González P., F. Álvarez G., J. L. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. Nefrología 2008; (3): 273-282
17. Krishnan R., Eley L., Sayer J. urinary concentration defects and mechanisms underlying Nephronoptosis. Kidney Blood Press. 2008; 31: 152-162
18. García V., Yanes I., Monge M., Hernández M. Renal concentrating capacity as a marker for glomerular filtration rate. Acta Paediat 2008; 97:96-99.
19. Rajest K., Lorraine E., Sayer J. Urinary concentration defects and mechanisms underlying Nephronoptosis. Kidney Blood Press. 2008; 31: 152-162.
20. Martinez Maldonado M, Yium, Eknovan, et al: Adult Polycystic Kidney disease: studies of the defect in urine concentration. Kidney int.1972, 2: 107—113.
21. Rodríguez I. Poliquistosis renal autosómica dominante diagnostico precoz mediante estudio genético, ecográfico y clínico, anomalías funcionales tubulares y aspectos clínicos en el seguimiento de la enfermedad. Tesis doctoral. www.ucm.es/eprints/1836
22. Kaehny WD, Tangel DJ, Johnson AM, Kimberling WJ, Schrier RW, Gabow PA. Uric acid handling in autosomal dominant polycystic kidney disease with normal filtration rates. Am J Med. 1990 Jul;89(1):49-52

23. Panizo N., Goicoechea M., García S., Arroyo D., Yuste C., Rincón A., Quiroga B., Progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con enfermedad poliquística autosómica dominante. Rev. Nefrología. 2012. 32:197-205

www.bdigital.ula.ve

ANEXOS

www.bdigital.ula.ve

CONSETIMIENTO INFORMADO

Yo _____

CI _____

Confirmando que se me ha explicado en qué consiste y autorizo mi inclusión en la investigación **"FUNCION TUBULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL POLIQUISTICA AUTOSOMICA DOMINANTE SIN DETERIORO DE LA FUNCION RENAL. ESTUDIO COMPARATIVO CON MIEMBROS DEL MISMO GRUPO FAMILIAR SIN DIAGNOSTICO DE ERPAD"**, a ser realizado por la Dra. Sandra Patricia Sepúlveda Sánchez.

www.bdigital.ula.ve

Firma

Fecha: ____/____/____

ULTRASONIDO

Tamaño renal: derecho: _____ Izquierdo: _____

Relación corticomedular:

Grosor del parénquima:

Quiste: si () no ()

Numero de quiste: Riñon derecho: _____ Riñon Izquierdo: _____

Litos: _____

Pielocaliectasia: _____

www.bdigital.ula.ve

Observaciones: _____

MAPAS GENEALOGICOS

SISTEMA DE CONVENCIONES

CASO INDICE ↘

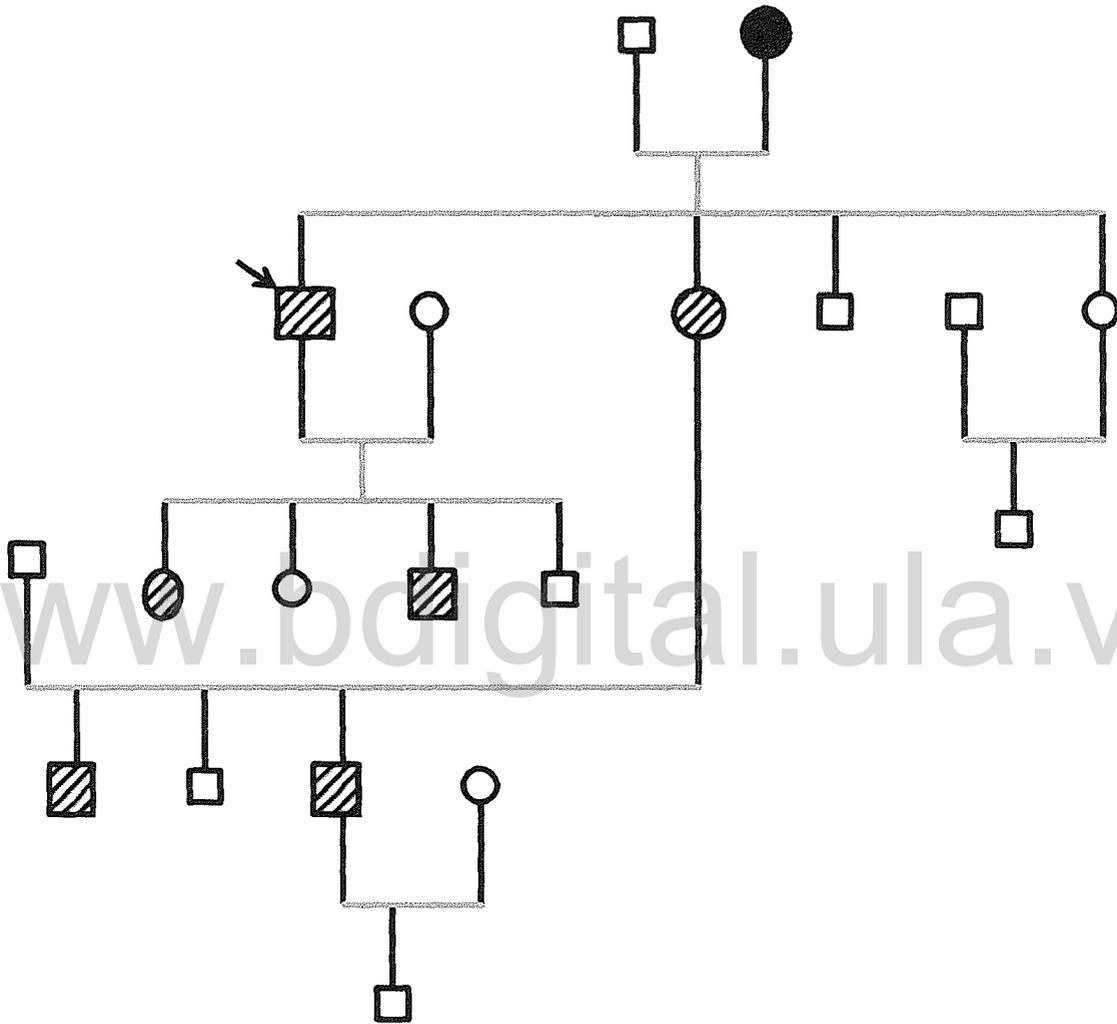
CASOS  

SANOS  

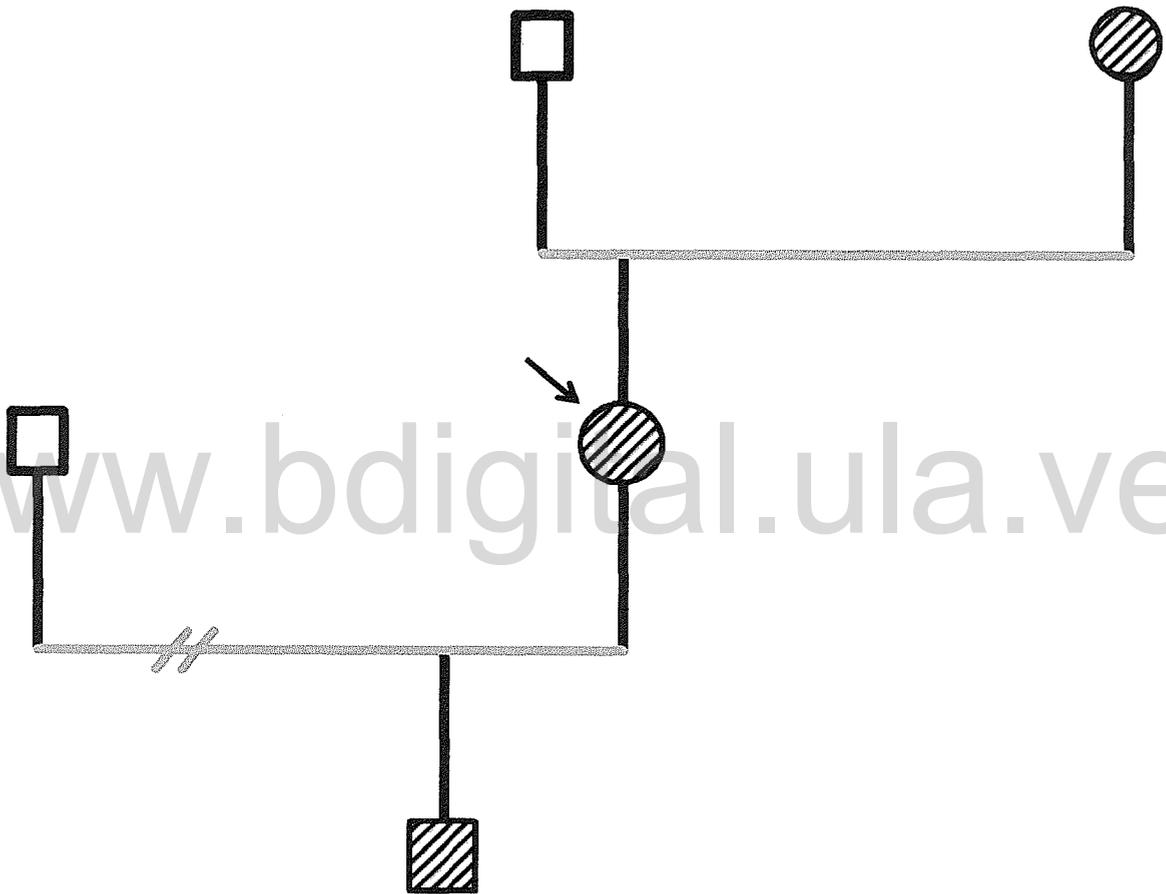
FALLECIDO  

www.bdigital.ula.ve

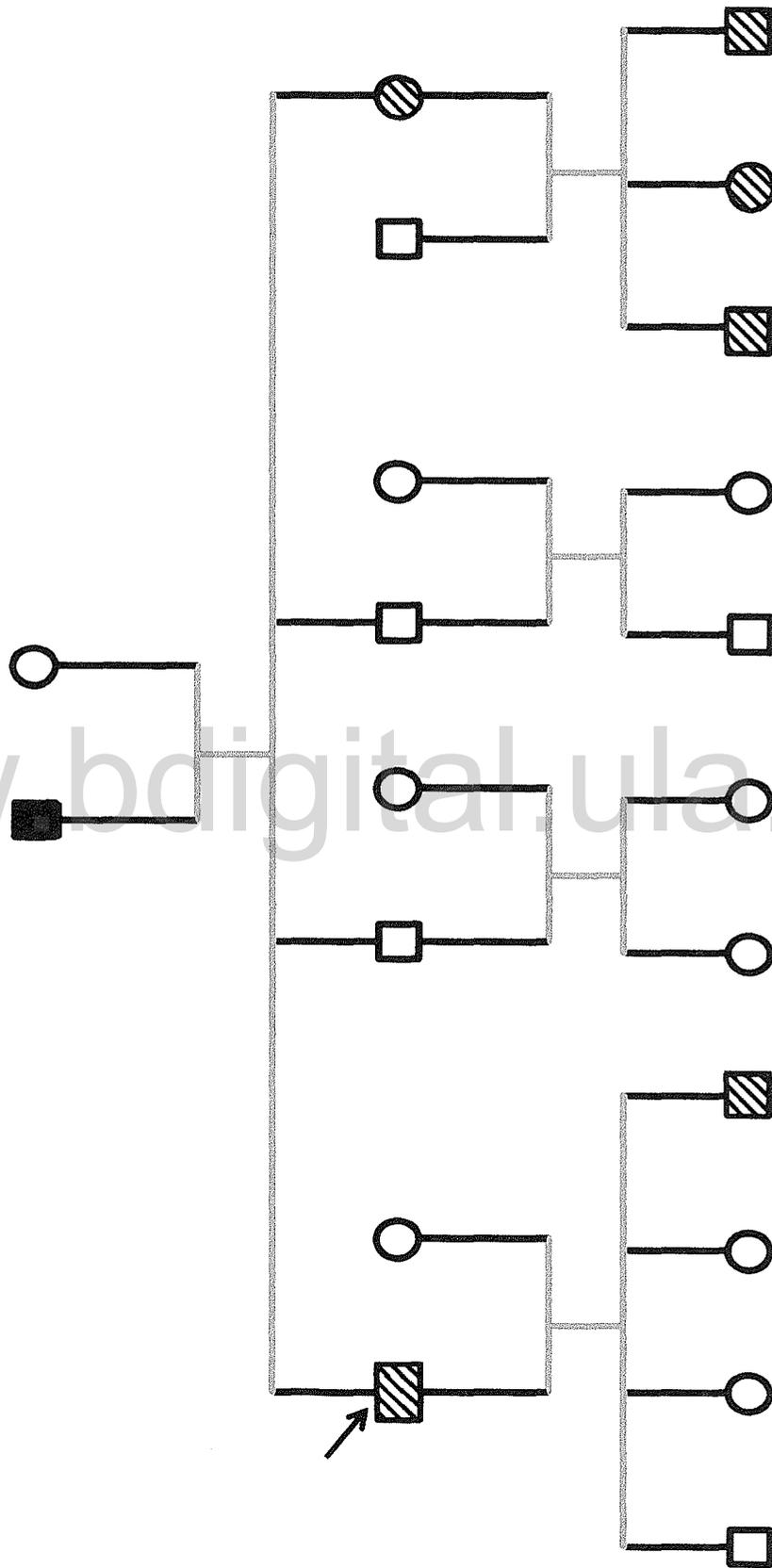
FAMILIA 1



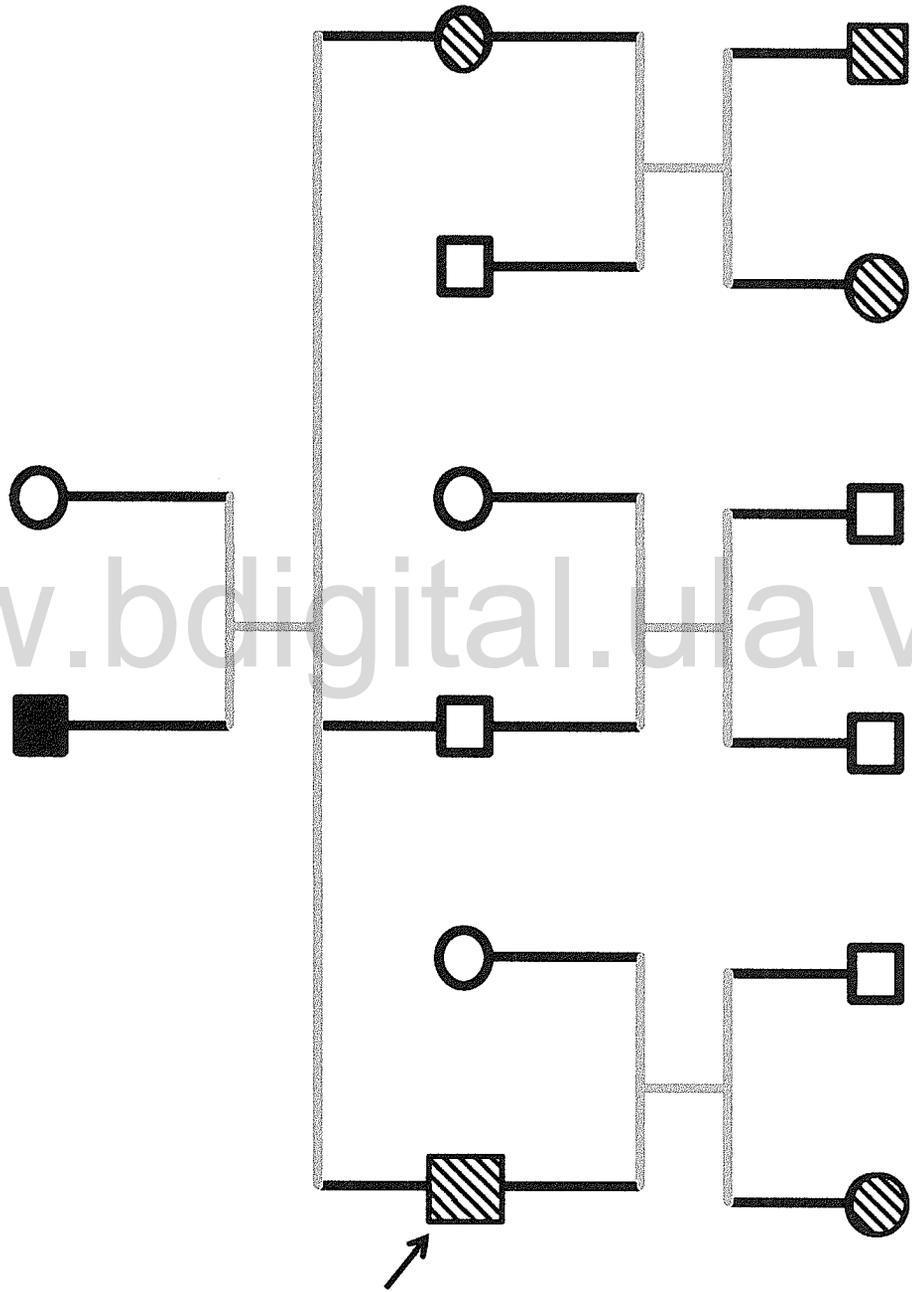
FAMILIA 2



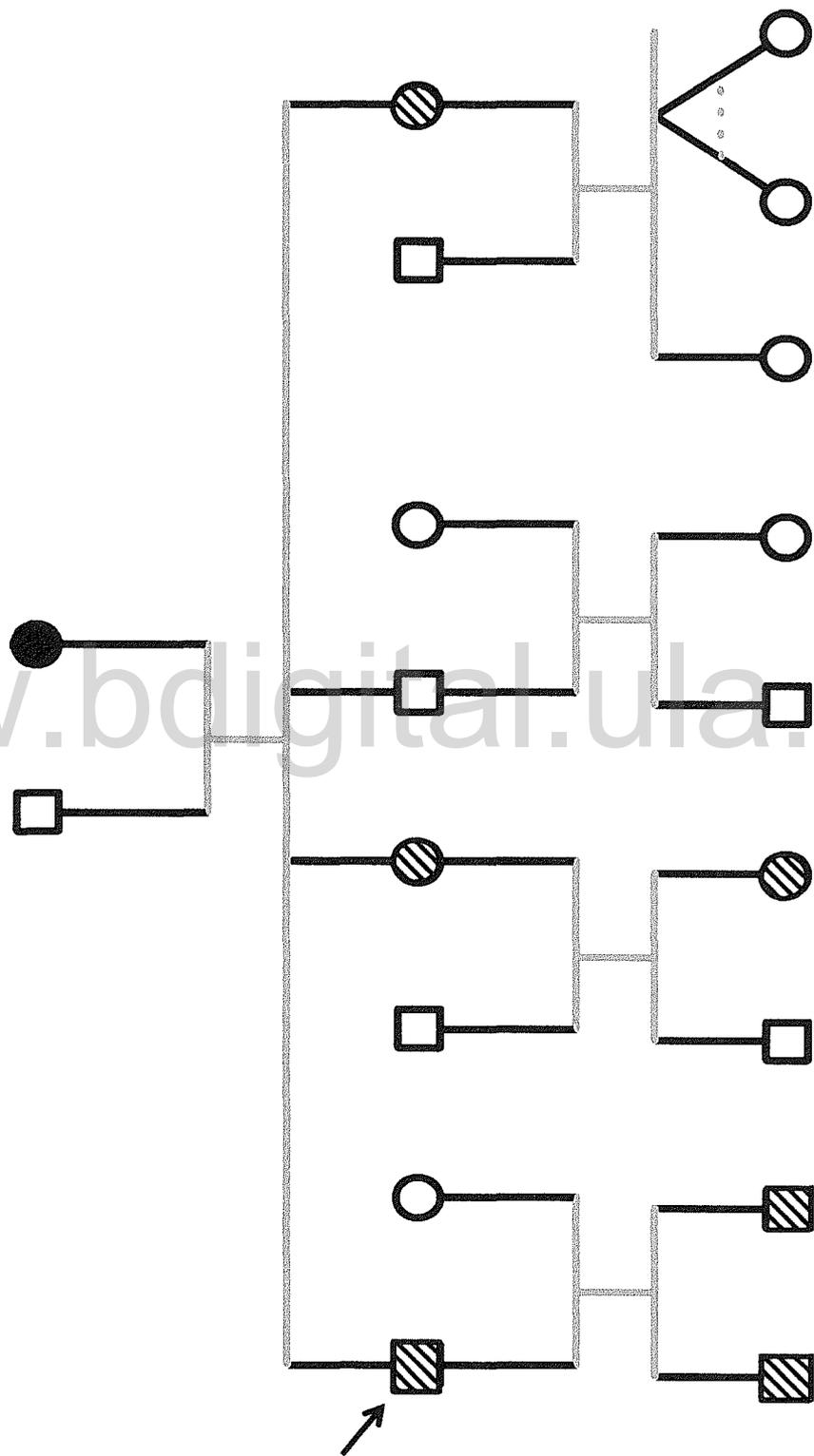
FAMILIA 3



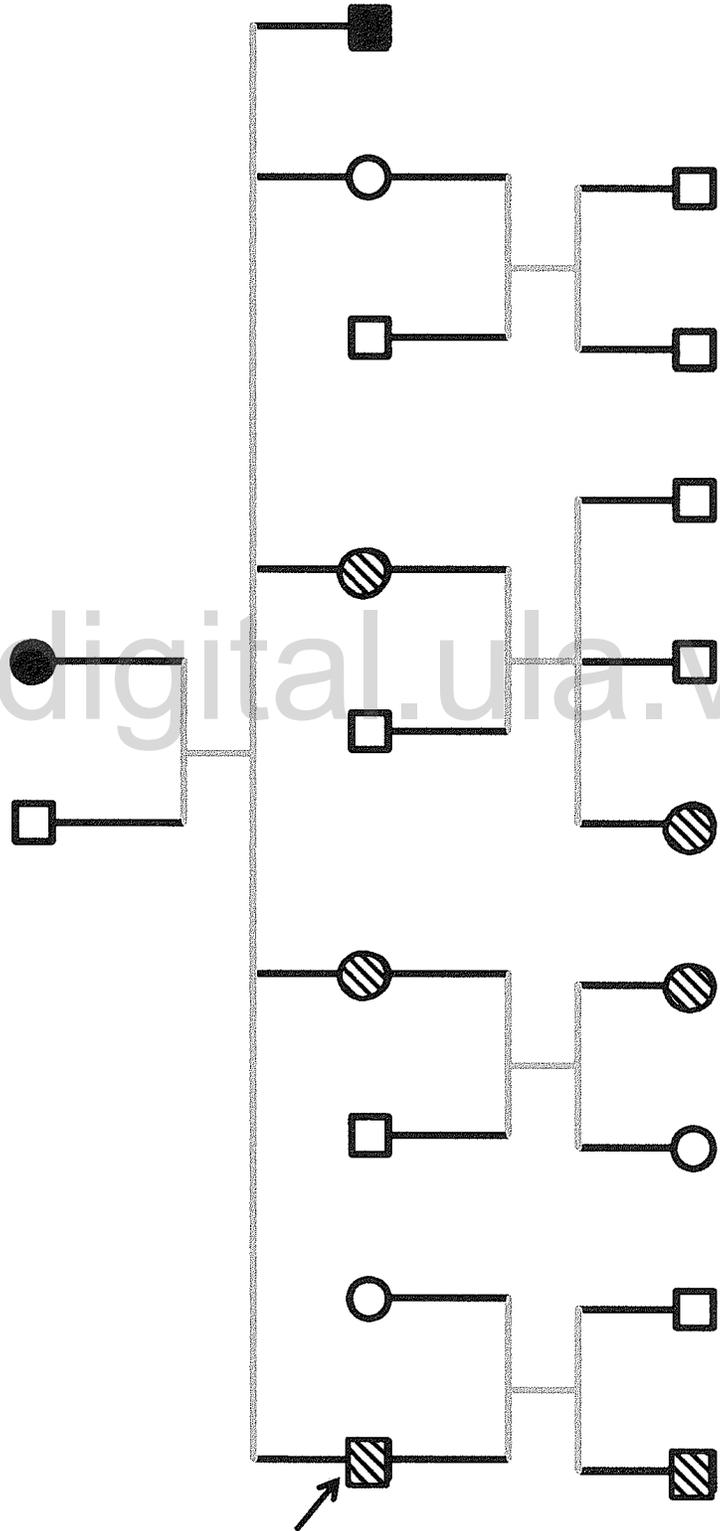
FAMILIA 4



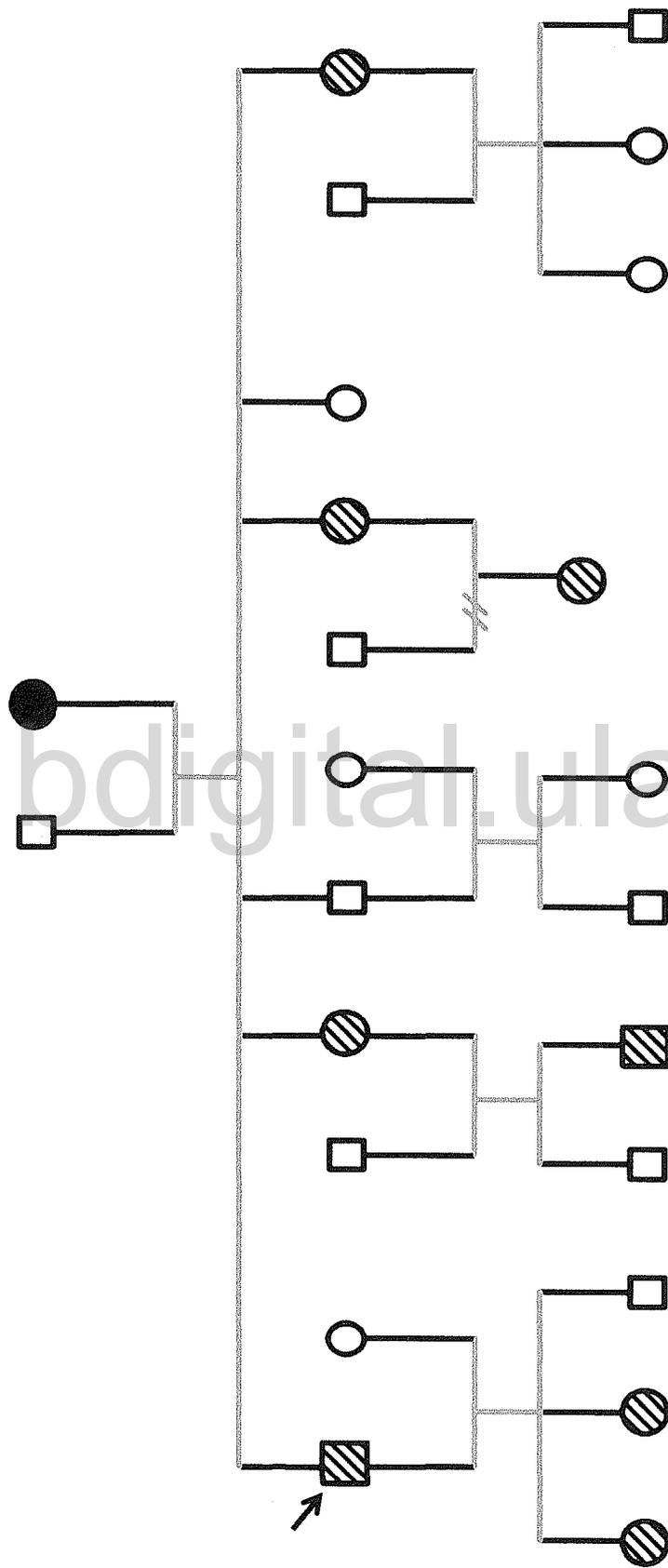
FAMILIA 5



FAMILIA 6



FAMILIA 7



FAMILIA 8

