



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Relación entre función y volumen renal en la poliquistosis renal autosómica dominante: estudio transversal



M.J. Torres-Sánchez^{a,*}, E. Ávila-Barranco^a, R.J. Esteban de la Rosa^a,
R. Fernández-Castillo^a, M.A. Esteban^a, J.J. Carrero^b, M. García-Valverde^a
y J.A. Bravo-Soto^a, en representación del Grupo para el Estudio de la Enfermedad
Poliúística Autosómica Dominante (GEEPAD)

^a UGC de Nefrología, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Hospitales San Cecilio y Virgen de las Nieves y Atención Primaria de Granada, IBS, Granada, España

^b Center for Gender Medicine and Center of Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Recibido el 6 de febrero de 2015; aceptado el 14 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 27 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Función renal;
Poliquistosis renal;
Resonancia
magnética;
Volumen renal

Resumen

Objetivo: Determinar en pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante la relación entre el volumen renal total (suma de ambos riñones, VRT) medido con resonancia magnética y la función renal; y su comportamiento según el sexo y la presencia de hipertensión arterial, hipercolesterolemia e hiperuricemia.

Método: Estudio transversal en el que se incluyen pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante que realizan revisiones periódicas en las consultas externas de Nefrología del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, a quienes entre enero de 2008 y marzo de 2011 se les realizó una resonancia magnética para estimar el volumen renal.

Resultados: Se evaluaron 67 pacientes (59,7% mujeres, edad media $48 \pm 14,4$ años). Encontramos asociación positiva significativa entre VRT y creatinina sérica o urea, que resultó inversa frente al filtrado glomerular estimado por MDRD-4 y Cockcroft-Gault. Las mujeres mostraron un nivel medio de creatinina sérica y VRT inferior respecto al varón de forma significativa. Los subgrupos afectados de hipertensión arterial e hiperuricemia mostraron valores medios de creatinina sérica, urea y VRT más altos y filtrados glomerulares estimados inferiores. El subgrupo con hipercolesterolemia mostró valores medios de urea más altos y filtrados glomerulares estimados inferiores sin detectarse diferencias significativas respecto al VRT.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjtosan@gmail.com (M.J. Torres-Sánchez).

Conclusión: El volumen de los riñones poliquísticos medido por resonancia magnética se asocia con la función renal, y puede ser útil como estudio complementario para monitorizar la progresión de la enfermedad. La presencia de hipertensión arterial, hiperuricemia o hipercolesterolemia están asociados a una peor función renal.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Renal function;
Renal polycystic;
Magnetic resonance;
Renal volume

Relationship between renal function and renal volume in autosomal dominant polycystic kidney disease: cross-sectional study

Abstract

Objective: To determine in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease the relationship between total renal volume (the sum of both kidneys, TRV) as measured by magnetic resonance and renal function; and its behaviour according to sex and the presence of arterial hypertension, hypercholesterolaemia and hyperglycemia.

Method: Cross-sectional study including patients with autosomal dominant polycystic kidney disease who underwent periodic reviews at Nephrology external consultations at Hospital de las Nieves de Granada, and who underwent an magnetic resonance to estimate renal volume between January 2008 and March 2011.

Results: We evaluated 67 patients (59.7% women, average age of 48 ± 14.4 years) and found a significant positive association between TRV and serum creatinine or urea, which was reversed compared with estimated glomerular filtration by MDRD-4 and Cockcroft-Gault. Women showed an average serum creatinine level and a significantly lower TRV level compared with males. Subgroups affected by arterial hypertension and hyperuricemia presented average values for serum creatinine and urea, higher for TRV and lower for estimated glomerular filtration. The hypercholesterolaemia subgroup showed higher average values for urea and lower for estimated glomerular filtration, without detecting significant differences compared with TRV.

Conclusion: The volume of polycystic kidneys measured by magnetic resonance is associated with renal function, and can be useful as a complementary study to monitor disease progression. The presence of arterial hypertension, hyperuricemia or hypercholesterolaemia is associated with a poorer renal function.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

La poliquistosis renal (PQR) es una enfermedad genética que se caracteriza por la presencia de múltiples quistes renales bilaterales y de enfermedad renal crónica progresiva. Con el término PQR se hace referencia a 2 tipos de enfermedades hereditarias: la PQR autosómica dominante (PQRAD), más frecuente y de manifestación más tardía; y la PQR autosómica recesiva, con inicio a edad más temprana y con una incidencia global más baja¹⁻³.

La PQRAD es una enfermedad monogénica multisistémica con manifestaciones tanto renales como extrarrenales (quistes en otros órganos, anomalías vasculares, cardíacas, digestivas o musculoesqueléticas). La prevalencia de la enfermedad se estima entre 1:400 y 1:1000 y es responsable del 7-10% de los casos de insuficiencia renal que precisan tratamiento renal sustitutivo⁴. En nuestro centro el 13% de los trasplantados sufren PQRAD. Los individuos que presentan dicha enfermedad pueden heredar mutaciones en 2 genes diferentes: PKD1 y PKD2. El tamaño de los riñones y el número de quistes que presentan los individuos con mutación en el gen PKD1 son mayores, lo que se asocia

con una presentación más temprana de la enfermedad y mayor gravedad⁵.

Para el diagnóstico de PQRAD se utiliza sobre todo la ecografía renal, de acuerdo a los criterios de Ravine modificados, que relacionan el número de quistes con la edad del paciente^{6,7}. Sin embargo, la medición del volumen renal con ecografía resulta poco precisa o reproducible para evaluar la progresión de la enfermedad, la cual está relacionada con el crecimiento de los quistes renales a lo largo de los años⁸. Otras técnicas radiológicas estudiadas para medir el volumen renal son la tomografía computarizada (TC)⁹ y la resonancia magnética (RM)¹⁰. Los criterios ecográficos referidos pueden ser utilizados en estas técnicas siempre y cuando los quistes midan ≥ 1 cm de diámetro, si bien tanto la TC como la RM pueden detectar quistes de menor tamaño o variaciones en los mismos, lo que puede ayudar a detectar cambios del volumen renal total (VRT) más precozmente. Estas técnicas pueden ser de gran utilidad, ya que se ha observado que la tasa de crecimiento del VRT es un marcador pronóstico de la enfermedad⁸⁻¹¹. La utilización de la RM es preferible a la TC por no existir exposición a radiación ionizante ni a contrastes yodados. El estudio Consortium for

Radiologic Imaging Studies of PKD (CRISP) demostró que el VRT en pacientes con PQR es útil para pronosticar la evolución de la enfermedad renal, y sirve para monitorizar su progresión¹¹. Otros estudios utilizan la RM para medir el flujo sanguíneo renal en este tipo de pacientes¹².

Nuestro trabajo pretende en primer lugar determinar la relación entre el VRT medido con RM y la función renal en una población de pacientes con PQRAD. En segundo término, pretendemos analizar el comportamiento del VRT y la función renal según el sexo, o la presencia de hipertensión arterial (HTA), hipercolesterolemia e hiperuricemia.

Pacientes y método

Se trata de un estudio transversal en el que se incluyen pacientes con diagnóstico de PQRAD de acuerdo a los criterios establecidos^{6,7}, que realizan revisiones periódicas en las consultas externas de Nefrología del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, a quienes entre enero de 2008 y marzo de 2011 se les realizó una RM para estimar el VRT al tiempo que se recogían otras variables. No fueron seleccionados mediante procedimientos de muestreo aleatorizado y su participación en el estudio fue voluntaria y determinada por la asistencia a la consulta para su seguimiento y control. Todos los pacientes seleccionados aceptaron su participación. La RM realizada no formó parte de ningún estudio financiado, sino que se realizó con el fin de valorar diferentes aspectos renales de los pacientes y, entre otros datos, los expuestos en este estudio. A ninguno se le realizó estudio genético. Todos se encontraban en el estadio 1-5 de enfermedad renal (ninguno trasplantado ni en estadio 5D). A todos se les estimó el VRT (ml) por RM utilizando el método de segmentación y suma en algún momento de ese periodo¹³. Todos los estudios de RM se realizaron con un equipo de RM de 1,5T Achieva, Philips Healthcare, Holanda. No se utilizó contraste intravenoso para la realización de la prueba de imagen. Para medir los volúmenes se utilizaron 2 secuencias axiales potenciadas en T1 en fase opuesta, con 2 y 3 mm de grosor de corte, utilizando una serie axial T2 como guía. Las imágenes de 2 mm ofrecen una mayor precisión teórica pero en la mayor parte de los casos se usaron las de 3 mm por tener menos artefactos. Se segmentó manualmente el contorno renal en cada corte, sumándolos todos ellos para obtener el VRT. En los riñones con menos quistes se incluyó en el volumen el seno renal, que no se suele distinguir en riñones más poliquísticos. La técnica se realizó por la misma persona en todos los casos por lo que no se pudo medir la posible variabilidad intra- o interobservador (fig. 1).

Se registraron variables demográficas, factores de riesgo y las siguientes variables de función renal: creatinina sérica (CrS, mg/dl), urea (mg/dl) y filtrado glomerular estimado (eFG) usando las fórmulas MDRD-4 (ml/min/1,73 m²) y Cockcroft-Gault (ml/min). Definimos que un paciente presentaba algún factor de riesgo como HTA, hipercolesterolemia e hiperuricemia, si se encontraba en tratamiento farmacológico para el mismo. Se realizó un estudio descriptivo de todas las variables. Empleamos el coeficiente de correlación de Pearson para medir la asociación entre las variables VRT (considerado como la suma del volumen de ambos riñones) y función renal, y ANOVA de un factor para las comparaciones entre grupos. Se consideró el test como

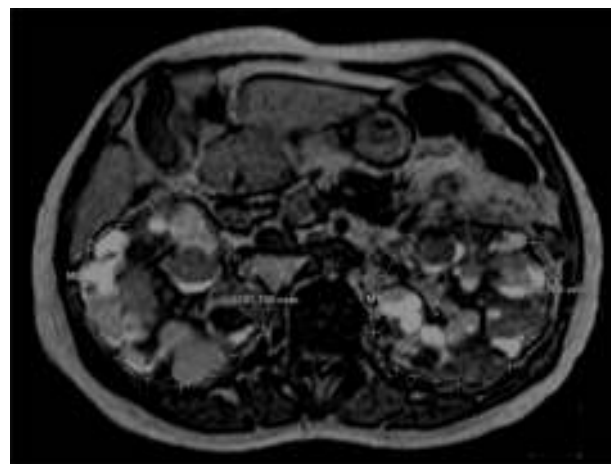


Figura 1 Imagen de corte axial de RM con estimación del VRT (ml) utilizando el método de segmentación y suma.

Fuente: Cheong et al.¹³.

significativo cuando la $p < 0,05$. Para analizar los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0.

Resultados

Se estudiaron 67 pacientes, de los que el 59,7% fueron mujeres. La edad media fue de $48 \pm 14,4$ años. El 86,6% de la muestra presentaba antecedentes familiares de PQR. La presencia de enfermedad quística hepática (mediante ecografía), HTA, hipercolesterolemia e hiperuricemia ocurrió en el 61,5; 73,4; 32,3; y 38,1%, respectivamente.

Los pacientes se clasificaron según el grado de función renal sobre la base de los criterios de las guías KDOQI¹⁴: estadio 1 el 29,9%; estadio 2 el 19,4%; estadio 3-A el 10,4%; estadio 3-B el 9%; estadio 4 el 20,9%; y estadio 5 el 9%. El VRT medido por RM fue diferente según el estadio: en los pacientes en estadio 1 fue de $909,5 \pm 444,5$ ml; en estadio 2 de $1.502,3 \pm 730,7$ ml; en estadio 3-A de $2.006,9 \pm 637,3$ ml; en estadio 3-B de $2.486,8 \pm 955,4$ ml; en estadio 4 de $2.435,6 \pm 1.813,9$ ml; y en estadio 5 de $2.689,7 \pm 1.253,1$ ml. Al dividir la población en 2 grupos según el eFG (≥ 60 o < 60 ml/min), se observó una diferencia significativa entre ambos ($p < 0,05$) siendo el VRT de $1.048,04 \pm 533,35$ ml y $2.297,66 \pm 1.354,86$ ml, respectivamente.

En la fig. 2 se muestra la asociación positiva significativa observada entre VRT y CrS ($r = 0,540$; $p < 0,05$) o urea ($r = 0,485$; $p < 0,05$).

En las tablas 1-4 se resumen los resultados de las comparaciones de la función renal y VRT según el sexo, presencia de HTA, hipercolesterolemia e hiperuricemia. El grupo de las mujeres mostró unos niveles medios de CrS y VRT significativamente inferiores a los de los varones, sin detectarse diferencias respecto a edad, urea y eFG. Los subgrupos afectados de HTA e hiperuricemia eran de edad superior ($52 \pm 12,8$ vs. $38 \pm 13,8$ años; $56 \pm 13,7$ vs. $43,2 \pm 11,5$ años, respectivamente; $p < 0,05$) y mostraron valores medios de CrS, urea y VRT más altos y eFG inferiores. El subgrupo con hipercolesterolemia era de edad superior ($59 \pm 13,9$ vs. $43 \pm 11,3$ años; $p < 0,05$) y mostró valores medios de urea mayores y eFG inferiores; sin embargo, no se detectaron diferencias respecto al VRT.

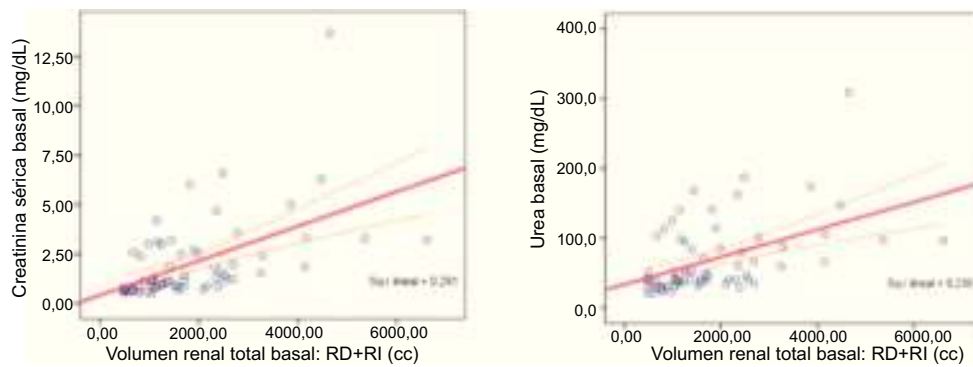


Figura 2 Representación gráfica de la asociación entre volumen renal total (VRT) vs. creatinina sérica y urea en pacientes afectados de poliquistosis renal (n = 67).

Tabla 1 Distribución de la función renal y volumen renal total según sexo

	Hombre	Mujer	p
Edad (años) (media $\pm$ DE)	44,8 $\pm$ 15,42	46,8 $\pm$ 13,91	> 0,05
CrS (mg/dl) (media $\pm$ DE)	2,3 $\pm$ 2,37	1,4 $\pm$ 1,23	< 0,05
Urea (mg/dl) (media $\pm$ DE)	79,9 $\pm$ 57,85	61,8 $\pm$ 45,97	> 0,05
MDRD-4 eFG (media $\pm$ DE)	54,4 $\pm$ 38,38	66,7 $\pm$ 39,50	> 0,05
FG C-G (ml/min) (media $\pm$ DE)	69,9 $\pm$ 48,58	74,1 $\pm$ 44,69	> 0,05
Volumen renal total (media $\pm$ DE)	2.241,5 $\pm$ 1646,46	1.526,4 $\pm$ 843,43	< 0,05

Tabla 2 Distribución de la función renal y volumen renal total según HTA

	Sí	No	p
Edad (años) (media $\pm$ DE)	52 $\pm$ 12,8	38 $\pm$ 13,8	< 0,05
CrS (mg/dl) (media $\pm$ DE)	2,18 $\pm$ 2,01	0,77 $\pm$ 0,20	< 0,05
Urea (mg/dl) (media $\pm$ DE)	83,1 $\pm$ 55,68	36,1 $\pm$ 9,53	< 0,05
MDRD-4 eFG (media $\pm$ DE)	45,6 $\pm$ 31,13	103,5 $\pm$ 24,17	< 0,05
FG C-G (ml/min) (media $\pm$ DE)	56,5 $\pm$ 38,48	113,6 $\pm$ 35,5	< 0,05
Volumen renal total (media $\pm$ DE)	2.146,4 $\pm$ 1337,34	942,2 $\pm$ 518,78	< 0,05

Tabla 3 Distribución de la función renal y volumen renal total según hipercolesterolemia

	Sí	No	p
Edad (años) (media $\pm$ DE)	59 $\pm$ 13,9	43,3 $\pm$ 11,37	< 0,05
CrS (mg/dl) (media $\pm$ DE)	2,58 $\pm$ 1,66	1,76 $\pm$ 2,22	> 0,05
Urea (mg/dl) (media $\pm$ DE)	86,4 $\pm$ 42,29	62,4 $\pm$ 54,56	< 0,05
MDRD-4 eFG (media $\pm$ DE)	39,1 $\pm$ 26,96	71,3 $\pm$ 39,28	< 0,05
FG C-G (ml/min) (media $\pm$ DE)	43,6 $\pm$ 26,31	84,7 $\pm$ 46,07	< 0,05
Volumen renal total (media $\pm$ DE)	2.180,8 $\pm$ 1381,34	1.646,9 $\pm$ 1207,2	> 0,05

Tabla 4 Distribución de la función renal y volumen renal total según hiperuricemia

	Sí	No	p
Edad (años) (media $\pm$ DE)	56 $\pm$ 13,7	43,2 $\pm$ 11,52	< 0,05
CrS (mg/dl) (media $\pm$ DE)	3,4 $\pm$ 2,67	1,2 $\pm$ 0,98	< 0,05
Urea (mg/dl) (media $\pm$ DE)	105,7 $\pm$ 60,17	50,1 $\pm$ 32,59	< 0,05
MDRD-4 eFG (media $\pm$ DE)	28,7 $\pm$ 20,32	78,7 $\pm$ 34,73	< 0,05
FG C-G (ml/min) (media $\pm$ DE)	39,9 $\pm$ 30,09	89,5 $\pm$ 42,54	< 0,05
Volumen renal total (media $\pm$ DE)	2.543,4 $\pm$ 1533,4	1.433,1 $\pm$ 884,6	< 0,05

Discusión

El problema que tenemos cuando nos enfrentamos a la PQRAD es triple: primero, se trata de la enfermedad renal genética potencialmente grave más prevalente; segundo, a pesar de los estudios, no tenemos una herramienta clara en la práctica clínica para monitorizarla; y, por último, no disponemos de arsenal terapéutico.

Nuestro estudio demuestra que el VRT estimado con RM está en estrecha relación con la función renal del paciente, y que la presencia de factores de riesgo como la HTA, hipercolesterolemia e hiperuricemia se asocia con una peor función renal y, por tanto, con un peor pronóstico de la enfermedad. En nuestro centro, la PQRAD es la causa del 11% de los pacientes prevalentes en hemodiálisis, y del 13% de aquellos con trasplante renal, datos ligeramente superiores a los obtenidos en otras series.

La ecografía es útil para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad¹⁵ aunque hay cierta dificultad para percibir cambios en el volumen de los riñones, o incluso es difícil apreciar la existencia de quistes de menor tamaño, por lo que puede ser en determinadas circunstancias una técnica limitada. Con el objetivo de mejorar la exactitud de la medida, estudios recientes utilizan la TC y la RM para medir el volumen renal^{9,10}, siendo la RM más ventajosa por no utilizar radiación ionizante. En nuestro estudio, a la hora de realizar la medición del VRT se utilizó el método de «suma de discos», que es más preciso y reproducible que la tradicional medición mediante la fórmula del elipsoide. Hemos observado valores medios mayores de eFG y menores cifras de urea y CrS en pacientes con VRT menor.

Dentro de las manifestaciones extrarrenales que se presentan en pacientes poliquísticos, diversos estudios indican que la frecuencia de HTA, hiperuricemia e hipercolesterolemia es mayor¹⁶. Por ello, en nuestro estudio intentamos comprobar si la presencia de estos factores de riesgo se asocia a un mayor VRT y en consecuencia a un mayor deterioro de la función renal. Podemos señalar que los pacientes con HTA e hiperuricemia tenían cifras de CrS, urea y VR mayores y eFG menores, no encontrándose dicha asociación en aquellos con hipercolesterolemia. Los 3 subgrupos eran de mayor edad con respecto a los pacientes que no presentaban ninguno de estos factores de riesgo, y ello se puede explicar por la mayor prevalencia de dichas enfermedades en edad más avanzada, como sucede en la población general. Concretamente, la mayor prevalencia de hiperuricemia en la población poliquística se puede deber más a su relación con el deterioro de función renal que a la propia poliquistosis.

En el estudio CRISP se pretendió objetivar si la utilización de la RM para detectar cambios en el VRT y diferencias de tamaño de los quistes renales a corto plazo se asociaba con disminución de la función renal en fases tempranas de la enfermedad¹¹. Como en nuestro estudio, se observó que el eFG y la edad están inversamente relacionadas y que el VRT en hombres fue mayor que en mujeres. Hay que tener en cuenta que en nuestro estudio se constató que no había diferencias significativas respecto a la edad entre ambos sexos, por lo que no se puede achacar a aquella las diferencias en el VRT entre hombres y mujeres, pero sí quizás a que en el grupo de varones existía una enfermedad renal más avanzada que explicaría que el VRT fuera mayor. Otro resultado del estudio CRISP, confirmado en nuestro trabajo,

fue la relación entre el VRT y la presencia de HTA. Otros trabajos, como el estudio HALT¹⁷, muestran que el control estricto de la HTA se relaciona con un menor aumento del VRT sin evidenciarse cambios en el eFG. También parece que la hiperfiltración glomerular tiene un efecto importante en las fases iniciales de la enfermedad y ello explica que volúmenes más pequeños no se asocien a empeoramiento del eFG, como ocurre cuando la enfermedad está más evolucionada y el VRT es mayor¹⁸.

Dentro de los esquemas farmacológicos utilizados para intentar evitar la progresión de los quistes, actualmente se encuentra en marcha el programa *Tolvaptan efficacy and safety in management and outcomes* (TEMPO), que ha publicado resultados en su fase III en la que se aprecia a 3 años un menor aumento del volumen renal en los pacientes en tratamiento con tolvaptán, comparados con el grupo placebo^{19,20}.

Como limitaciones, en el estudio consideramos que puede existir un sesgo de selección, ya que la inclusión de los pacientes se realizó por orden de llegada a la consulta. Otra limitación fue la de considerar la presencia de un determinado factor de riesgo solo cuando se recibió tratamiento farmacológico para el control del mismo.

En resumen, concluimos que la estimación del VRT mediante RM se asocia con la función renal en el paciente con PQRAD. Dada la lenta evolución de la enfermedad renal, se deben poner en marcha estudios multicéntricos con seguimientos prolongados en los que se estime el VRT por medio de RM (quizá cada 24 meses), y confirmar si se aprecia una relación entre el cambio del VRT y el deterioro progresivo de la función renal. De esta forma se podrá definir con claridad si este método diagnóstico se debe emplear en la práctica diaria para pronosticar la evolución de los pacientes así como el beneficio del futuro arsenal terapéutico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Agradecimientos

A Isabel Gutiérrez Ríos, Purificación Martín Martínez y a la Asociación Amigos del Riñón, por su inestimable colaboración en las tareas informativas de los pacientes con PQRAD y sus familias.

Bibliografía

1. Torres VE, Harris PC. Mechanisms of disease: Autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2:40–55.
2. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2004;350:151–64.
3. Torra R. Avances en el tratamiento de las enfermedades renales hereditarias. *Nefrología*. 2011;2:S71–6.
4. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis*. 1983;2: 630–9.
5. Irazabal MV, Torres VE. Poliquistosis renal autosómica dominante. *Nefrología*. 2011;2:S38–51.

6. 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;20:205–12.
7. Belibi FA, Edelstein CL. Unified ultrasonographic diagnostic criteria for polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:6–8.
8. Grantham JJ, Cook LT, Torres VE, Bost JE, Chapman AB, Harris PC, et al. Determinants of renal volume in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73:108–16.
9. Gao F, Yang M, Luo CL, Pang H, Wu XH. Normal values for renal parenchymal volume and kidney length as measured by non-enhanced multidetector spiral computed tomography. *Acta Radiol.* 2011;52:686–91.
10. Bae KT, Commean PK, Lee J. Volumetric measurement of renal cysts and parenchyma using MRI: Phantoms and patients with polycystic kidney disease. *J Comput Assist Tomogr.* 2000;24:614–9.
11. 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;64:1035–45.
12. Torres VE, King BF, Chapman AB, Brummer ME, Bae KT, Glickner JF, et al. Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:112–20.
13. Cheong B, Muthupillai R, Rubin MF, Flamm SD. Normal values for renal length and volume as measured by magnetic resonance imaging. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:38–45.
14. KDOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Actualización 2000.
15. Fick-Brosnahan GM, Belz MM, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. Relationship between renal volume growth and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: A longitudinal study. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:1127–34.
16. Fraile-Gómez P, García-Cosmes P, Corbacho Becerra L, Tabernero-Romo JM. Análisis clínico de una población con poliquistosis renal autosómica dominante. *Nefrología.* 2010;30:87–94.
17. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al., HALT-PKD Trial Investigators. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2014;371:2255–66.
18. Helal I, Reed B, Schrier RW. Emergent early markers of renal progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease patients: Implications for prevention and treatment. *Am J Nephrol.* 2012;36:162–7.
19. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367:2407–18.
20. Muto S, Kawano H, Higashihara E, Narita I, Ubara Y, Matsuzaki T, et al. The effect of tolvaptan on autosomal dominant polycystic kidney disease patients: A subgroup analysis of the Japanese patient subset from TEMPO 3:4 trial. *Clin Exp Nephrol.* 2015, DOI: 10.1007/s10157-015-1086-2.