

Centro Nacional de Genética Médica  
ISCM-H

## REGISTRO GENÉTICO PREVENTIVO AUTOMATIZADO DE LA ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

*Dra. Iris Rojas Betancourt,<sup>1</sup> Dr. José M. Dávalos Iglesias,<sup>2</sup> Dr. Isidro Cendán Muñiz,<sup>1</sup> Dr. Víctor Tamayo Chang,<sup>3</sup> Lic. Eva T. Pérez Ramos<sup>1</sup> y Dr. Luis Heredero Baute<sup>1</sup>*

### RESUMEN

Se decidió crear un registro genético automatizado de la enfermedad poliquística renal autosómica dominante ya que es un fenómeno común y existe un programa nacional para su atención. Se empleó una metodología desarrollada por los autores para facilitar el estudio y seguimiento sistemático de muchas familias y su atención genética. Se logró en los primeros 3 años de funcionamiento, la caracterización clínica, genética y epidemiológica de 111 familias y se comprobó la factibilidad de la metodología desarrollada. Se les ofreció asesoramiento genético y seguimiento a 2 870 personas afectadas o con riesgo y se diseñaron varias investigaciones que contribuyeron a mejorar su atención y seguimiento.

Descriptores DeCS: RIÑÓN POLIQUISTICO DOMINANTE AUTOSOMICO; CONSEJO GENETICO; REGISTROS DE ENFERMEDADES; ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO.

La enfermedad poliquística renal autosómica dominante (EPRAD) es la más frecuente de las enfermedades renales hereditarias, se presenta en 1 de cada 1 000 nacidos.<sup>1,2</sup> Es multisistémica, afecta fundamentalmente al riñón, evoluciona lenta y progresivamente hacia la insuficiencia renal crónica (IRC) con aparición de complicaciones y presenta expresividad variable, sobre todo en la edad de comienzo.<sup>3-5</sup>

A partir de 1986 se abren nuevas perspectivas en el diagnóstico y conocimiento de la EPRAD, al demostrarse ligamiento genético a marcadores moleculares en el cromosoma 16, lo cual permitió localizar

un gen de la enfermedad (PKD1) en este cromosoma.<sup>6,7</sup> Recientemente se han descrito varias familias con resultados diferentes y se le ha asignado un segundo gen de la enfermedad en el cromosoma 4, esto demuestra también su heterogeneidad genética.<sup>8</sup>

Un registro genético preventivo (RGP) idealmente constituye el conjunto de la información de todos los pacientes del área que se estudia, con riesgo de transmitir una enfermedad genética grave y/o de enfermarse; tiene que ver con la estimación del riesgo genético individual y la aplicación sistemática del asesoramiento genético

(AG), el diagnóstico precoz y/o prenatal, el seguimiento y el apoyo médico, psicológico y social.<sup>9</sup>

En nuestro país no existen antecedentes de aplicación de este tipo de registro. Al existir un programa nacional de atención al paciente con EPRAD y servicios de genética en todas las provincias, nos propusimos aplicar la metodología desarrollada para su creación en el estudio clínico de estos pacientes, para mejorar la calidad de vida de las familias afectadas.

## MÉTODOS

Realizamos un análisis descriptivo-referencial de los primeros 3 años de funcionamiento del RGP de la EPRAD. El universo quedó constituido por los pacientes con EPRAD que se atendieron en el Instituto de Nefrología (IN) en el período de diciembre de 1990 al propio mes de 1993, y sus familiares con riesgo genético *a priori* mayor de 1 en 10. Conformamos la muestra por los enfermos remitidos a la consulta de genética (propósitos) y sus familiares; mediante un muestreo no probabilístico por criterio de autoridad.

Paralelamente a la confección del modelo de historia genética familiar (HGF), ofrecimos AG verbal y por escrito al propósito y los familiares y obtuvimos el árbol genealógico (AGL) de cada familia.

La HGF y los programas de computación desarrollados para automatizar el registro, ofrecieron facilidades para obtener los datos que se exponen.

Para el análisis de algunos resultados empleamos una prueba de chi cuadrado de homogeneidad con una  $p=0,05$ .

## RESULTADOS

### DATOS CLINICOEPIDEMIOLÓGICOS

En este período fueron registradas 2 870 personas de 111 familias. La dis-

tribución de los registrados, según su estado respecto a la EPRAD, es la siguiente: aproximadamente el 18 % del total son afectados, 15 % no afectados, 2 % posibles afectados y 65 % no estudiados. El estado actual del registro lo reflejamos en la tabla 1.

TABLA 1. Estado actual del registro genético preventivo de la EPRAD

Datos clinicoepidemiológicos	Total de población
Número de familias	111
Número total de individuos registrados	2 870
. Hombres	1 448
. Mujeres	1 422
Estado biológico de los individuos registrados	
. Vivos	2 352
. Muertos	507
. Se desconoce	11
Diagnóstico	
. Afectados	530
. No afectados	433
. Posibles afectados	54
. No estudiados	1 853
Total	
. de afectados vivos	341
. de afectados muertos	188
. de no afectados vivos	324
. de no afectados muertos	107
. de posibles afectados vivos	24
. de posibles afectados muertos	30
. de no estudiados vivos	1 663
. de no estudiados muertos	182

El promedio de edad de los registrados fue de 33,13 años y el de los afectados, de 36,92 años. Hubo 507 fallecidos registrados, de 416 se conoce la edad de defunción, la media de esta variable fue de 53,63 años. Entre las causas de muerte de los afectados fallecidos fue, en el 29,3 %, la IRC terminal y en el 4,2 %, la hemorragia intracraneal (tabla 2).

TABLA 2. Distribución de individuos afectados de EPRAD, según causa de defunción

Causa	Mujeres n=91	Hombres n=97	Total n=188
IRC terminal	30,8 %	27,8 %	29,3 %
IMA	3,3 %	3,1 %	3,2 %
Hemorragia intracraneal	5,5 %	3,1 %	4,2 %
Otras causas	60,4 %	66,0 %	63,3 %

n: Número de individuos. IRC: Insuficiencia renal crónica. IMA: Infarto agudo del miocardio.

El promedio de edad de diagnóstico entre los afectados registrados fue de 33,23 años (32,71 entre las mujeres y 34,03 entre los hombres). En el caso de los propósitos, la edad promedio de diagnóstico fue de 30,88 años, con un amplio rango de variación entre 9 y 72 años, como puede observarse en la tabla 3.

TABLA 3. Distribución de propósitos, según edad al diagnóstico

Edad (años)	Propósitos n-111	%
0 - 9	2	1,8
10 - 19	14	12,6
20 - 29	35	31,5
30 - 39	31	28,0
40 o más	29	26,1

n: Número de individuos.

Las características sociodemográficas referentes a sexo, raza (de acuerdo con el color de la piel) y nivel de escolaridad, aparecen en la tabla 4.

En cuanto a la distribución geográfica, tenemos que la mayoría de los registrados fueron los residentes en Ciudad de La Habana (64,9 %). Le siguieron en orden de frecuencia las provincias La Habana (14,4 %) y Matanzas (8,1 %) (tabla 5).

TABLA 4. Distribución de propósitos, según características sociodemográficas

Distribución	Propósito n = 111	%
<b>Sexo</b>		
.. Femenino	74	66,7
.. Masculino	37	33,3
<b>Raza</b>		
.. Blancos	84	75,7
.. Negros	10	9,0
.. Mestizos	17	15,3
<b>Escolaridad</b>		
.. Primaria	21	18,9
.. Media	22	19,8
.. Media Superior	39	35,2
.. Universitarios	20	18,0
.. Desconocida	9	8,1

n: Número de individuos.

TABLA 5. Distribución de propósitos, según provincia de residencia

Provincia	Propósitos n = 111	%
Pinar del Río	3	2,7
Provincia Habana	16	14,4
Ciudad de La Habana	72	64,9
Matanzas	9	8,1
Cienfuegos	2	1,8
Villa Clara	5	4,5

Otras características clínicas, bien documentadas solamente en los propósitos, fueron las complicaciones reportadas en este grupo: la HTA (67,6 %), seguida de las infecciones del tracto urinario (ITU) y las litiasis. Estas 2 últimas evidenciaron diferencias estadísticas significativas entre los sexos, como se aprecia en la tabla 6.

TABLA 6. Distribución de propósitos, según complicaciones

Complicaciones	Total n=11	Mujeres n=74	Hombres n=37	
HTA	75	53	22	ns
Hematuria	29	17	12	ns
ITU	43	35	8	p-0,05
Litiasis	21	9	12	p-0,05
Dolor	12	7	5	ns
Cólicos	5	3	2	ns
IRC	5	2	3	ns
Quiestes hepáticos	6	5	1	ns
Quiestes de ovario	3	3	-	ns
No complicaciones	13	10	3	ns

n: Número de individuos. HTA: Hipertensión arterial. ITU: Infecciones del tracto urinario. IRC: Insuficiencia renal crónica. ns: No significativo.

## DISCUSIÓN

La cifra de fallecidos a causa de hemorragia intracraneal (4,2 %) fue inferior a la reportada por otros autores.<sup>10</sup> Esto pudo estar en relación con el control de la hipertensión arterial (HTA) que se realiza en estos casos, y por ser ésta una entidad dispensarizada en nuestro Sistema de Atención Primaria de Salud.

## SUMMARY

It was decided to create an automated genetic registry of the autosomal dominant polycystic kidney disease, taking into account that it is a common phenomenon and that there is a national program for its attention. A methodology developed by the authors was used to enable the study and systematic follow-up of many families and their genetic attention. The clinical, genetic and epidemiological characterization of 111 families was attained during the first three years and the feasibility of the methodology was proved. 2 870 affected patients or at risk received genetic counseling and follow-up. Several investigations were designed to improve their attention and follow-up.

Subject headings: KIDNEY, POLYCYSTIC, AUTOSOMAL DOMINANT; GENETIC COUNSELING, DISEASES REGISTRIES; FOLLOW-UP STUDIES.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dalgaard OZ. Bilateral polycystic disease of a kidney: a follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. *Acta Med Scand* 1957;323:326-9.

El diagnóstico fue realizado en todos los casos mediante la ultrasonografía renal y tuvo un comportamiento edad dependiente, igual que lo reportado por otros autores.<sup>11</sup>

La característica de la distribución de las familias registradas, obviamente, se relacionó con la cercanía al Centro de Referencia y la existencia en todas las provincias del país de servicios de nefrología.

La complicación más frecuente entre los propósitos fue la HTA, algo mayor que lo reportado en la literatura internacional que es del 50-60 %.<sup>2,3,5</sup>

A modo de conclusiones, podemos señalar que se comprobó la factibilidad del uso de la metodología desarrollada para aplicar un RGP de una enfermedad autosómica dominante, en su estudio.

El RGP permitió un trabajo sistemático de AG a enfermos y familiares, además de su seguimiento; como parte de la atención integral a la EPRAD.

A través de este registro pudimos acercarnos al comportamiento de la EPRAD en nuestro medio y diseñar otras investigaciones que aportan nuevos elementos en su atención, tratamiento y prevención.

2. Wilkie P. Adult polycystic kidney disease: diagnosis, presentation and genetic implications. *Scot Med J* 1992;37(3):71-3.
3. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease more than a renal disease. *Am J Kidney Dis* 1990;16(5):403-13.
4. Delaney VB, Adler S, Bruns FJ, Licinia M, Segel DP, Fraley DS. Autosomal dominant polycystic kidney disease: prevention, complications and prognosis. *Am J Kidney Dis* 1985;5: 104-11.
5. Gabow PA, Ilke DW, Holmes JH. Polycystic kidney disease: prospective analysis of nonazotemic patients and family members. *Ann Intern Med* 1992;101:238-47.
6. Reeders ST, Breunning MH, Davies RE, Nichols RD, Jarman AP, Higgs DR, et al. A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Nature* 1985;317:542-4.
7. Harris PC. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. The polycystic kidney disease gene PKD1 encodes a 14-kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell* 1994;77:881-94.
8. Peters DJM, Spruit L, Ravine D, Sandkiujl LA, Fossdal R, Boersma J, et al. Chromosome 4 localization of a second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nature Gen* 1993;5(4):359-62.
9. Emery AHE, Brough C, Craefurd M, Harper P, Harris R, Oakshott G, et al. A report on genetic registers based on the report of the genetic society working party. *J Med Genet* 1978;15:435-42.
10. Rey SJ. Intracranial hemorrhage in patients with polycystic kidney disease. *Stroke* 1990;21:291-4.
11. Bear JC, McManamon P, Morgan J, Payne RH, Lewis H, Goult MH, et al. Age of clinical onset and at ultrasonograph detection of adult polycystic kidney disease: data for genetic counseling. *Am J Med Genet* 1984;18:45-53.

Recibido: 3 de diciembre de 1996. Aprobado: 16 de marzo de 1998.

Dra. *Iris Rojas Betancourt*. Centro Nacional de Genética Médica. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas «Victoria de Girón», avenida 31 y calle 146, Cubanacán, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.