

Proyecto preventivo de la enfermedad poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD)

Preventive project of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

Sr. Director:

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD, Q61.2) es una patología genética multisistémica con impacto renal: la mitad de los afectados precisan tratamiento renal sustitutivo (TRS) y casi todos fallecen con algún grado de insuficiencia renal. Es la sexta causa de fallo renal en España y ocasiona sufrimiento personal, familiar, disminuye la esperanza de vida y aumenta el gasto sanitario¹. Su abordaje se ha centrado en el tratamiento de las complicaciones y en la necesidad de TRS. Desde hace pocos años contamos con tolvaptan², fármaco capaz de enlentecer la progresión de la cistogénesis renal.

Nuestro grupo desde 2009 estudia su impacto³ y preciniza su abordaje desde la prevención: favorecer que parejas con miembros afectos puedan tener hijos sanos que no la transmitan. Este sencillo concepto fue presentado en el Parlamento de Andalucía en 2016 por la parlamentaria granadina D^a Olga Manzano Pérez mediante Proposición No de Ley (10-16/PNLG-000248) para la creación del Plan de Prevención Primaria de la PQRAD, a propuesta de nuestro Grupo de Estudio de la Enfermedad Poliquística Autosómica Dominante (GEEPAD) y la Asociación Amigos del Riñón, el cual fue aprobado por unanimidad⁴. Numerosos escollos dificultan esta iniciativa: miembros dentro de las familias afectadas no estudiados (5 de media), diagnóstico tardío de la enfermedad (34 años de media) y en el 56% de los casos después de haber tenido el primer hijo, pacientes que abandonan las revisiones médicas, desconocimiento por parte del personal médico que atiende a estos pacientes de las técnicas de reproducción humana asistida (RHA) que evitan la transmisión de la enfermedad como la donación de gametos y el test genético preimplantacional (TGP) y una Sanidad Pública remisa a poner de forma accesible esta última opción reproductiva³.

Nuestra propuesta, resumida en la [figura 1](#) mediante el Hexágono Preventivo, se basa en: a) localizar los casos desconocidos dentro de las familias afectadas, b) recuperar los casos perdidos para control, c) diagnosticar la enfermedad antes de tener el primer hijo, d) informar de manera adecuada a pacientes y familiares, e) facilitar las opciones reproductivas más adecuadas para cada pareja con la finalidad de que puedan tener hijos sanos y f) favorecer el ejercicio de una paternidad informada sin coacciones³. Para llevar a cabo estas medidas se precisan cuatro herramientas básicas: a) implicar a los

médicos en prevención, sobre todo a los de Atención Primaria, b) disponer de un registro de pacientes y árboles genealógicos, c) favorecer la realización de estudios genéticos y que en cada familia se identifique la variante patogénica, y d) facilitar la disponibilidad de las técnicas de RHA que evitan su transmisión.

El médico que atiende a estos pacientes, además de solucionar las cuestiones particulares de cada individuo, debe abordar el escollo de disminuir el impacto sanitario de la enfermedad, facilitando información individual y familiar, recomendando el estudio a aquellos miembros de esas familias aún no evaluados y persuadiendo a que aquellos que abandonaron nuestras consultas, vuelvan otra vez.

El registro de pacientes y los árboles genealógicos son necesarios y su análisis nos permitirá: a) conocer la magnitud general de la enfermedad dentro de un determinado ámbito sanitario y en cada familia, b) su distribución geográfica⁵, c) la evolución de la incidencia y prevalencia e d) identificar y localizar los casos no estudiados, que en la provincia de Granada, con una población de 914.678 habitantes, debe oscilar entre 198-240 personas. Es decir, entre el 0,021-0,026% de la población granadina presenta la enfermedad y no lo sabe. Mediante análisis de genogramas hemos identificado en Granada cuatro comarcas geográficas calientes de PQRAD: Vega Granada con 345 casos identificados, Costa Tropical con 160 casos, Loja con 158 casos y Alpujarra granadina con 78. En Granada la prevalencia oscila entre 1/1003-1/1527. Entre 2010-2019 hemos diagnosticado 16-29 casos/año, con 23 casos/año de media, lo que arroja una incidencia de 2,35-3,05 casos/100.000 habitantes. Si fallecen seis pacientes de media/año, se produce un incremento medio anual de 17 pacientes. Nuestra intervención informativa ha conseguido rebajar la edad media de diagnóstico y en 2019 resultó de 24 años³.

El estudio de la enfermedad se apoya en el conocimiento de sus genes, PKD1, PKD2, GANAB, DNAJB11, entre otros. En nuestra serie, la supervivencia renal de pacientes que portan variantes patogénicas en el gen PKD1 es de 56 años de media, frente a los 70 años de los que portan variantes patogénicas en el gen PKD2. Las mujeres llegan más tarde que los hombres a TRS: 59 vs. 53 años de media, respectivamente, $p < 0,01$ ². El estudio genético nos ayuda a establecer el diagnóstico cuando las técnicas de imagen aún no son concluyentes y diagnostica tanto personas afectas que se encuentran en estadios iniciales de la enfermedad como aquellos en TRS. No todas las variantes asociadas a PQRAD tienen el mismo pronóstico, y hablamos de truncantes y no truncantes, si bien en este sentido aún queda mucho por aclarar. Muchas de estas

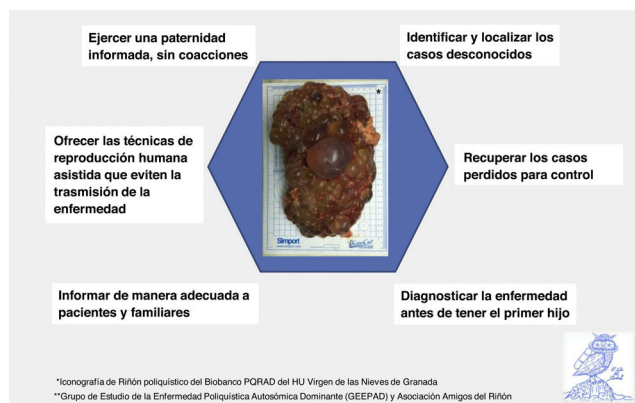


Figura 1 – Nuestro modelo de Hexágono Preventivo de la PQRAD.

variantes patogénicas, aún no descritas (58% en PKD1 y 60% en PKD2 en nuestro registro), deben comunicarse sobre todo si se pretende emplear TGP⁶.

Las parejas en edad reproductiva que desean tener descendencia deben conocer el riesgo de tener hijos de forma natural: la herencia autosómica dominante condiciona una probabilidad del 50% de concebir un hijo sano o afecto, y en cada ocasión rige esta regla de azar. Es conveniente informarlas sobre las técnicas de RHA que ofrecen la ventaja de concebir hijos sanos, los cuales ya no transmitirán la enfermedad. Los Sistemas de Salud Pública (SSP) deben ser sensibles y comprender las necesidades de estos pacientes y familias y al igual que la diálisis y el trasplante se facilita, también se debe hacer con las medidas de prevención primaria, que contribuirán al descenso de la prevalencia e incidencia de esta enfermedad en dos o tres generaciones. No se trata de erradicar la enfermedad, ya que siempre habrá variantes de novo sobre las que apenas podremos incidir, pero sí podemos minorar su frecuencia. Por último, reorientar el foco hacia la prevención primaria tiene también sus ventajas económicas ya que se trata de un modelo coste-eficiente y su puesta en marcha facilitará que los SSP sean más sostenibles⁷.

Financiación

Rafael J. Esteban de la Rosa y Antonio M. Poyatos Andújar han participado en charlas formativas sobre PQRAD financiadas por OTSUKA.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morales García AI, Navarro Espigares JL, Martínez Atienza M, García Valverde M, Fontes Jiménez J, Martínez Morcillo A, et al. Epidemiología de la poliquistosis renal autosómica dominante

en el área Sanitaria de Granada: valor del diagnóstico genético preimplantacional en prevención primaria. *Diálisis y Trasplante*. 2018;39:15-9, http://www.sedyt.org/revistas/2018_39_1/3.poliquistosis-renal.pdf.

2. Jinarc recommended for approval in rare kidney disease. European Medicine Agency. 2015, https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/jinarc-recommended-approval-rare-kidney-disease_en.pdf.
3. Bravo Soto JA, Esteban de la Rosa RJ, Morales García AI, Martínez Atienza M, Poyatos Andújar AM, García Rabaneda C, et al. Informe Anual 2020 del Registro de PQRAD del Grupo de Estudio de la Enfermedad Poliústica Autosómica Dominante (GEEPAD). 2020, <https://www.renalamicos.com/wp-content/uploads/2020/05/20-INFORME-ANUAL-REGISTRO-GEEPAD-v.3.pdf>.
4. 10-16/PNLC-000248. Proposición no de ley relativa a la creación del plan de prevención primaria de la enfermedad poliústica autosómica dominante, PQRAD. Diario de Sesiones de la Junta de Andalucía, 29 de septiembre de 2016. 128-139 <https://www.parlamentodeandalucia.es/webdinamica/portal-web-parlamento/pdf.do?tipodoc=diario&id=116876>.
5. Morales García AI, Martínez Atienza M, García Valverde M, Fontes Jiménez J, Martínez Morcillo A, Esteban de la Rosa MA, et al. Panorámica de la poliquistosis renal autosómica dominante en una región del sur de España. *Nefrología*. 2017, <https://www.revistanefrologia.com/es-panoramica-poliquistosis-renal-autosomica-dominante-articulo-S0211699517301790#aff0010>.
6. García Rabaneda C, Martínez Atienza M, Morales García AI, Poyatos-Andújar A, García-Linares S, Bellido-Díaz ML, et al. New mutation associated with autosomal dominant polycystic kidney disease with founder effect located in the Alpujarra region of Granada. *Nefrología*. 2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699520300473>.
7. Navarro Espigares JL, Hernández Torres E, Martínez Atienza M, Castilla Alcalá JA, Esteban de la Rosa RJ, Bravo Soto JA. A Preventative Strategy for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Economic and Policy Aspects. *European Journal of Public Health*. 2018;28 Suppl. 4:1101-262.

Rafael J. Esteban de la Rosa^{a,b,c,d,*},
 Antonio Miguel Poyatos Andújar^{b,e},
 Ana Isabel Morales García^{b,d,f}, Luis Martínez Navarro^{b,g},
 María García Valverde^{a,b,c}
 y Juan Antonio Bravo Soto^{a,b,c}

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, España

^b Grupo de Estudio de la Enfermedad Poliquística Autosómica Dominante (GEEPAD), España

^c Asociación Amigos del Riñón, España

^d IBS, Granada, España

^e Laboratorio de Genética Molecular de la UGC de Laboratorios de los Hospitales Universitarios Virgen de las Nieves y Clínico San Cecilio de Granada, España

^f Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada, España

^g Unidad de Reproducción Humana Asistida, Servicio de Ginecología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafaelj.esteban@gmail.com

(R.J. Esteban de la Rosa).

0211-6995/ © 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria asociada a infección por COVID-19

Focal and segmental glomerulosclerosis associated with COVID-19 infection

Sr. Director:

La infección por COVID-19 ha causado impacto a nivel mundial a tal punto de saturar sistemas sanitarios en varios países y ser el motivo de consulta más frecuente y grave en urgencias. A pesar de que la infección por COVID-19 afecta principalmente a pulmones, varios estudios han identificado un alto tropismo del virus por el parénquima renal¹. El mecanismo por el cual se produce la nefropatía secundaria a COVID-19 es incierto, ya que el daño puede estar relacionado directamente a la infección viral o a la lesión renal por deshidratación, liberación de citocinas y por la activación del sistema renina angiotensina². Las lesiones renales más frecuentes a nivel histológico son: lesión tubular aguda y glomeruloesclerosis de tipo colapsante, porque el virus podría ser tóxico directa o indirectamente en el podocito³.

Describimos el caso de una paciente de 56 años con antecedentes de tabaquismo de 25 paquetes/año, hipertensión, dislipemia y síndrome ansioso depresivo. Acude a consultas externas por síndrome nefrótico de dos semanas de evolución (albúmina en sangre 2,4 g/dL, proteína/creatinina orina 10.390 mg/g con albúmina/creatinina orina de 7.892 mg/g) (tabla 1) asociado a tos seca y astenia en contexto de infección leve por COVID-19. Se descartaron causas primarias y enfermedades autoinmunes (tabla 1). La tomografía de tórax y abdomen no demostraron lesiones sugestivas de neoplasia o metástasis. La biopsia renal mostró glomeruloesclerosis focal y segmentaria variante no especificada (NOS) (fig. 1), el estudio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) SARS-CoV-2 en tejido congelado de la biopsia renal fue negativo. Además, en microscopía electrónica no se evidenciaron partículas

virales de COVID-19. La secuencia temporal de eventos clínicos y los resultados analíticos autoinmunes negativos hace que el diagnóstico sea de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GFyS) asociada a COVID-19, por lo que se inició tratamiento con prednisona a 60 mg al día. A las 12 semanas y dada la persistencia de proteinuria, se añadió ciclosporina 100 mg cada 12 horas con incremento paulatino hasta 125 mg cada 12 horas. Asimismo, se inició un descenso progresivo de corticoides hasta 20 mg al día con reducción de proteína/creatinina orina y albúmina/creatinina orina de 903,6 mg/g y 661 mg/g, respectivamente.

El tratamiento de la GFyS asociada a COVID-19 es desconocido. La ciclosporina es un inmunosupresor que suprime la transcripción de interleucina 2 (IL-2) al bloquear la actividad de la calcineurina⁴. A dosis bajas, la ciclosporina reduce la carga viral evitando la tormenta de citoquinas y manteniendo el pH dentro de rangos adecuados con lo que evita lesiones de isquemia-reperusión⁴. También, la ciclosporina inhibe la replicación viral bloqueando las funciones de la ciclofilina del virus e inhibiendo directamente la RNA polimerasa dependiente de RNA-nsp12⁵.

En un trabajo reciente, una cohorte de 40 pacientes con glomerulonefritis e infección por COVID-19 ha demostrado que presentan una mayor tasa de mortalidad y lesión renal aguda en comparación con el grupo control⁶. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o tratamiento inmunosupresor no aumentan el riesgo de muerte y se debe monitorizar aquellos pacientes con albúmina sérica baja⁶. También, se ha descrito un caso infección por COVID-19 en una paciente con síndrome urticarial hipocomplementemia y vasculitis anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos-mieloperoxidasa (ANCA-MPO) en hemodiálisis que recibía tratamiento con omalizumab. La paciente presentó