

Diálisis y Trasplante

Epidemiología de la poliquistosis renal autosómica dominante en el área sanitaria de Granada: valor del diagnóstico genético preimplantacional en prevención primaria

Ana Isabel Morales García¹, José Luis Navarro Espigares², Margarita Martínez Atienza³, María García Valverde¹, Juan Fontes Jiménez⁴, Antonio Martínez Morcillo⁵, M^a Angustias Esteban de la Rosa⁶, Pablo de Diego Fernández⁷, Manuel J García Montero⁸, José Antonio Castilla Alcalá⁴, María Dolores Prados Garrido¹, Antonio Navas Parejo¹, Miguel García González⁹, Esther Fernández García¹⁰, Tesifón Parrón Carreño¹¹, Rafael Fernández Castillo¹², Irene Argüelles Toledo⁴, Elisa Hernández Torres², Juan Antonio Bravo Soto y Rafael José Esteban de la Rosa¹.

Grupo de Estudio de la Enfermedad Poliquística Autosómica Dominante (GEEPAD) y Asociación Amigos del Riñón

1UGC Nefrología, CHU Granada. 2Subdirección Control de Operaciones, CHU Granada. 3UGC Laboratorio Clínico, Genética, CHU Granada. 4Unidad de Reproducción, UGC Laboratorio Clínico y UGC Ginecología y Obstetricia, CHU Granada. 5UGC Urología, CHU Granada. 6UGC Churriana de la Vega, Granada 7UGC Pediatría, CHU Granada. 8Dirección Médica, CHU Granada. 9Laboratorio de Nefrología. CHU Santiago de Compostela, La Coruña. 10Geniality, Madrid. 11Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad de Almería. 12Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada.

Palabras Clave

PQRAD;
DGP;
prevención primaria

Resumen

Antecedentes: La Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria que con mayor frecuencia ocasiona fallo renal. Por una parte, desconocemos su magnitud y distribución fuera del ámbito del tratamiento renal sustitutivo (TRS). Por otra, no disponemos de tratamiento curativo y la diálisis o el trasplante se emplean cuando son necesarios, y suponen un elevado gasto sanitario. Sin embargo, podemos actuar evitando su transmisión mediante técnicas de reproducción humana asistida (RHA) como el diagnóstico genético preimplantacional (DGP).

Objetivos: Conocer la situación global de la PQRAD en el ámbito de Granada, y comparar el coste del paciente con PQRAD que precisa TRS frente al coste de impedir la transmisión de la enfermedad a la descendencia mediante DGP.

Métodos: Analizamos variables socio-demográfica, de enfermedad, dinastías, ubicación geográfica y árboles genealógicos propias de nuestro registro. Para comparar costes de TRS frente al DGP, el coste del TRS se obtuvo de la literatura y se calcula el esperado según la frecuencia de cada tratamiento en la población con PQRAD. El coste del DGP se calcula según los costes del procedimiento de RHA en un hospital público, añadiendo el coste que supone el DGP. A partir de la información recabada en nuestro registro se ha estimado el importe promedio del paciente tipo durante el curso de la historia natural de su enfermedad.

Resultados: Respecto a la epidemiología de la enfermedad podemos señalar que, por una parte, la mayoría de los pacientes se atienden en consultas externas, se concentran en áreas geográficas y aún quedan muchos por identificar. Por otra, la enfermedad se diagnostica tarde, y más de la mitad de los casos tras haber tenido descendencia.

Sobre el análisis económico, podemos destacar que los costes medios del trasplante y diálisis son muy superiores a los empleados en impedir la transmisión de la enfermedad (5.500 €). La diferencia a favor de la estrategia preventiva se mantendría igualmente aunque se precisen varios ciclos de DGP y criotransferencia hasta alcanzar el objetivo de conseguir un recién nacido libre de enfermedad.

Conclusiones: El 51,2% de los pacientes Tratamiento Renal Conservador cumplen criterios de fragilidad por lo que consideramos esta escala válida como herramienta en la toma de decisiones. La fragilidad no se correlaciona con el índice de Charlson: la patología valorada por este test puede no ser sensible a la hora de estudiar esta situación clínica.

Encontramos buena correlación con los test que valoran la situación funcional, tanto en la escala de actividades instrumentales de Lawton Brody (útil para detectar primeros grados de deterioro) y para la escala FAC de la marcha.

ADPKD epidemiology in Granada area: value of preimplantation genetic diagnosis as measurement of primary prevention

Keywords

ADPKD;
PGD;
primary prevention.

Abstract

Background: ADPKD is the hereditary kidney disease that most frequently causes renal failure. On the one hand, we do not know its magnitude and distribution outside the scope of renal replacement therapy (RRT). On the other hand, we do not have curative treatment and dialysis or transplantation are used when they are necessary, and involve a high health expenditure. However, we can act by avoiding transmission through assisted human reproduction (RHA) techniques such as preimplantation genetic diagnosis (PGD).

Objectives: To know the global situation of the ADPKD in Granada, and to compare the cost of the patient with ADPKD that needs RRT against the cost of preventing the transmission of the disease to the offspring by PGD.

Methods: We analyzed socio-demographic variables, disease, dynasties, geographical location and genealogical trees of our registry. To compare the costs of the RRS versus PGD, the cost of the RRS is obtained from the literature and estimated according to the frequency of each treatment in the ADPKD population. The cost of the PGD is calculated according to the costs of the RHA procedure in a public hospital, adding the cost of the PGD. From the information collected in our registry has estimated the average amount of the patient type during the course of the natural history of his illness.

Results: we can point out that, on the one hand, most of them are outpatients, they are concentrated in geographical areas and many are still to be identified. On the other hand, the disease is diagnosed late, and more than half of the cases have had offspring.

Regarding the economic analysis, we can highlight that the average costs of transplantation and dialysis are much higher than those used to prevent the transmission of the disease (€ 5,500). The difference in favor of the preventive strategy would be maintained even if several cycles of PGD and cryotransference are needed until the goal of getting a newborn free of disease is reached.

Conclusions: Since ADPKD does not have curative treatment, it is advisable to know better the overall situation of the disease, including those outside the scope of RRT and in reproductive age, where information measures along with the strategy of enhancing PGD help reduce their frequency, helping to make the public health system sustainable.

Introducción

La PQRAD es la enfermedad hereditaria, de distribución mundial, que con mayor frecuencia ocasiona fallo renal y necesidad de TRS, ya sea diálisis o trasplante.

La literatura ofrece un rango amplio de prevalencia de 1 afectado por cada 400-2.000 habitantes (1-2). Si la consideramos en su punto medio: 1:1.200, en nuestro país, con una población residente de 46.468.102 habitantes a 1/7/2016 (Instituto Nacional de Estadística), habría 38.723 afectados. Representa la 6ª causa que conduce a TRS y la padece una de cada 10 personas con necesidad de TRS (3). En 2015 había 933 personas con esta enfermedad en TRS en Andalucía: 674 con trasplante renal, 229 en hemodiálisis y 30 en diálisis peritoneal (4), observándose una tendencia creciente del número de incidentes y prevalentes por año. En Granada es la 4ª causa de necesidad de trasplante renal: la padecen el 12,9% de los trasplantados.

Los datos anteriores solo contemplan la enfermedad desde el punto de vista del TRS, y desconocemos la magnitud y distribución global de la enfermedad ya que no existe un registro donde estén incluidos los pacientes sin necesidad de TRS pero que sí necesitan atención médica para atenuar los síntomas y conocer los medios para impedir la transmisión a su descendencia.

Actualmente no disponemos de tratamiento curativo y dadas las características de la enfermedad: frecuente en nuestro medio, hereditaria, no curable, de mucha morbilidad y con alto impacto en el gasto sanitario en términos de TRS, es necesario afrontarla desde un modelo de prevención primaria fomentando la paternidad responsable a través de información adecuada y el apoyo con técnicas de RHA como el DGP, para evitar la transmisión de la enfermedad. Dicha estrategia evitaría sufrimientos y además contribuiría al sostenimiento del sistema de salud público.

El presente trabajo pretende 1) señalar cuál es la magnitud y distribución global de la PQRAD en el ámbito sanitario de Granada, 2) realizar análisis económico del DGP frente a los costes asociados al TRS en pacientes con PQRAD con la finalidad de impedir su transmisión.

Material y métodos

Magnitud y distribución de la PQRAD en el ámbito sanitario de Granada.

La cuantificación en términos de prevalencia de la PQRAD en la provincia de Granada se ha obtenido de un registro de elaboración propia. Dado el desconocimiento de la situación de la enfermedad fuera del ámbito del TRS, en 2014 se constituyó en Granada el Grupo de Estudio de la Enfermedad Poliquística Autosómica Dominante (GEEPAD), grupo multidisciplinar integrado por nefrólogos, urólogos, pediatras, profesionales del laboratorio, genetistas, embriólogos, ana-

tomo-patólogos, ginecólogos de la Unidad de Reproducción de los Hospitales y profesionales de Atención Primaria. Analizamos variables de información socio-demográfica, de la enfermedad, dinastías, ubicación geográfica y árboles genealógicos.

Análisis económico del DGP frente a los costes asociados al TRS en pacientes con PQRAD

Para realizar el estudio económico se han empleado las siguientes variables del registro: edad a la fecha del diagnóstico, edad al inicio del TRS, distinguiendo cada modalidad (hemodiálisis HD, diálisis peritoneal DP, trasplante renal TR), y fecha del fallecimiento en su caso de los pacientes.

Los costes relativos al TRS se han obtenido a partir de la literatura especializada en este ámbito. Los costes de la diálisis utilizados como base de este estudio son los publicados por Márquez-Peláez et al (5). Consideramos este estudio el más apropiado por haberse realizado en centros de la provincia de Granada. Los costes relativos al trasplante renal son los publicados por Arrieta (6).

El coste del DGP se utiliza como la alternativa básica frente al TRS tradicional. Se han calculado de forma separada el coste del estudio genético y el relativo a las técnicas de RHA. Para el estudio genético se han obtenido presupuestos de clínicas privadas que ofrecen dichos servicios. El coste del proceso de RHA se obtiene de Hernández et al (7). Una vez realizado los cálculos se realiza la comparación entre ambas alternativas en términos de costes.

Resultados

Situación de la PQRAD en el ámbito sanitario de Granada.

A fecha Enero 2016, identificamos 1051 pacientes, distribuidos en 240 familias: 38.9% (408) revisados en C-Externas (CE), 33.9% (356) éxitus, 13.3% (140) trasplantados (TR), 3.2% (34) hemodiálisis (HD), 0.9% (9) diálisis peritoneal (DP), y 9.8% (104) perdidos para control. De los fallecidos, el 54.6% necesitó algún tipo de TRS, y del resto el 96.7% falleció con insuficiencia renal.

807 nacieron en Granada (139 familias): 41.7% (336) revisados en CE, 35.5% (286) éxitus, 10.8% (87) TR, 3.5% (28) HD, 0.6% (5) DP y 8% (65) perdidos para control.

De los vivos atendidos en Granada (592), 69% se revisan en CE, 23.7% TR, 5.8% HD y 1.5% DP. De los nacidos en Granada, las comarcas Vega Granada, Loja y Costa Tropical agrupan 73,2%. En Íllora identificamos prevalencia 1/396 habitantes.

Del total, el 50.4% eran varones; la vía de herencia fue materna y paterna en el 33.5 y 29.5%, respectivamente, desconocida 27%, sin antecedentes 2.37%. El diagnóstico se realizó a los 34.2±17.50 años, antes de tener descendencia en el 41.6% (297).

La edad de inicio TRS, trasplante y éxitus fue 54.1 ± 11.09 , 52.0 ± 8.50 y 60.9 ± 14.10 años, respectivamente. Identificamos familias con 41 miembros afectados, al menos 18 no estudiados. Las manifestaciones extra-renales más frecuentemente identificadas fueron quistes hepáticos (64.3%), hipertensión arterial (71.5%), hernias abdominales (24.9%), divertículos intestinales (11.1%), valvulopatía mitral (6.3%), quistes aracnoideos (3,3%), quistes pancreáticos (1,3%) y quistes genitales (4,6%).

Dentro de las familias afectadas suele haber miembros que "no quieren saber" y por ello no se estudian, afectando a 4,53 miembros de media por familia, con un máximo de 38. Existen familias donde el número de afectados es muy elevado, llegando a un máximo, por el momento, de 41.

Análisis económico del DGP-RHA frente a los costes asociados al TRS en pacientes con PQRAD.

El coste de un año de TRS es de 34.554 € si el paciente se encuentra en DP, 44.778 € si está en HD y 47.136 € el primer año de trasplante renal. Teniendo en cuenta la distribución de pacientes con PQRAD (4) entre los diferentes tipos de TRS resulta un coste esperado de 46.153 € para 1 paciente en 1 año de tratamiento. Por otra parte, el coste de un ciclo de DGP incluyendo el análisis genético es de 5.520 € (Figura 1); este coste se ve reducido en 800 €/paciente si el estudio genético se realiza en un individuo donde la mutación ya está tipificada en algún miembro de su familia, o sea, que se trata de una mutación ya conocida. En el caso de no obtener embarazo

en los cromosomas 16 (gen PKD1) y/o 4 (gen PKD2), multisistémica y cuya principal manifestación es la formación y crecimiento progresivo de quistes renales bilaterales asociado a deterioro de la función renal. El 54.6% de los pacientes necesita TRS en algún momento de su vida y la mayoría cuando fallecen tienen algún grado de insuficiencia renal. Dado que el cilio primario es la estructura celular afectada, la enfermedad también cursa con quistes en otras localizaciones y patología asociada a compresión de estructuras vecinas (8). El diagnóstico generalmente se realiza mediante ecografía.

Podemos señalar que existe desconocimiento de la enfermedad por parte de los afectados, el diagnóstico se realiza tarde respecto al momento de tener descendencia, y es escasa la información sobre las medidas para evitar su transmisión (9). En nuestra área sanitaria la enfermedad se concentra en tres comarcas geográficas (Vega Granada, Loja y Costa Tropical). Dado que la frecuencia que calculamos en nuestra área es 1/1806 habitantes, baja respecto a la reportada en literatura, estimamos que debe haber en la actualidad unos 400 casos aún no diagnosticados y por tanto no atendidos por la sanidad pública. Quizá sea en estas ciudades y dentro de esos árboles genealógicos donde haya que identificarlos.

La escasa información de resultados de DGP procedente de las clínicas privadas dedicadas a reproducción asistida, dificulta la búsqueda de información y de datos fiables, por lo que puede ser más correcto consultar los datos en registros oficiales. Según el PGD Consorcio de la ESHRE, en Europa se realizan 18 ciclos de DGP a parejas con PQRAD al año (10-11). Por otra parte, el European in vitro monitoring consortium (registro europeo de Técnicas de Reproducción Asistida) señala que el 40% de los ciclos de DGP se realizan en España, y según estos registros la tasa de nacido vivo por ciclo de DGP ronda el 25% (12-13). Por tanto, podemos estimar que en España se realizan anualmente 7 ciclos (40% de 18 ciclos) a parejas con alguno de sus miembros afecto de PQRAD, y nacen 2 recién nacidos (25% de 7 ciclos) libres de enfermedad al año. No cabe duda que esta frecuencia de realización de DGP es escasa si tenemos la intención de establecer un plan estratégico de prevención primaria de la PQRAD.

Dado que la mitad de los pacientes necesitan TRS en algún momento de su vida, y considerando los datos clínicos y económicos expuestos es conveniente reorientar el modelo de afrontar la enfermedad renal crónica, con impulso de la prevención primaria de la PQRAD, para disminuir su prevalencia. En este sentido, el Parlamento de Andalucía ha aprobado por unanimidad la creación del Plan de Prevención Primaria de la PQRAD a petición de la Asociación Amigos del Riñón y del Grupo de Estudio de la Enfermedad Poliquística Autosómica Dominante (GEEPAD) de Granada (14-15). Este compromiso de actuación nace de sencillas premisas: 1) se trata de una enfermedad frecuente en nuestro medio,

Figura 1

		Num	Coste Unitario	Coste
DGP	Genética Estudios familiares (entrevistas)	1	114,12 €	114 €
	Genética CCEE Genética	2	114,12 €	228 €
	Genética Paciente No Filiado			
	Genética Secuenciación NGS	1	900	900 €
	Genética Deleciones/Duplicaciones	3%	240	7 €
	RHA ICSI	1	2.969,78 €	2.970 €
	RHA Estudio de Informatividad	1	300,00 €	300 €
	Genética Determinación Genética	5	100,00 €	500 €
	RHA Desvitrificación	1	124,00 €	124 €
	RHA Transferencia Embrionaria	1	376,32 €	376 €
COSTE TOTAL				5.520 €

Costes económicos del Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) y técnica de Reproducción Humana Asistida (RHA).

con resultado de niño sano en casa en el primer ciclo de reproducción asistida y haberse vitrificado embriones sobrantes sanos del ciclo de criotransferencia habría que incrementar ese coste en otros 500 €, correspondientes a la desvitrificación de los embriones, la transferencia embrionaria y los fármacos necesarios en esa segunda transferencia. En total 6.020€, muy inferior al coste esperado para un año de TRS.

Discusión

La PQRAD es una enfermedad genética debida a mutacio-

2) con carácter hereditario, 3) que no dispone de tratamiento curativo, y 4) que comporta un alto gasto sanitario. Promocionar medidas de prevención primaria son necesarias y convenientes para la sociedad y el sostenimiento del sistema de salud público. De la misma forma que los gastos derivados de la diálisis, el trasplante o la hipertensión los sufraga la sanidad pública, es coherente sugerir que medidas que eviten su transmisión puedan y deban también ser atendidas. El Plan se podrá articular considerando las siguientes necesidades:

1. Crear el Registro Nacional de la PQRAD, que contará con información socio-demográfica, sanitaria y genética de los pacientes y sus familias.
2. Favorecer el desarrollo del Plan de Formación sobre PQRAD destinado al profesional sanitario.
3. Impulsar y fomentar la realización del estudio genético de las personas afectadas con PQRAD, especialmente aquellas en edad reproductiva.
4. Potenciar las opciones reproductivas más adecuadas que eviten la transmisión de la enfermedad como el DGP.
5. Poner en marcha el Plan de Información y Despistaje de la PQRAD destinado a pacientes y sus familias.

El programa de Información y Despistaje contempla las siguientes actuaciones: 1) identificar familias afectadas o con sospecha de sufrir PQRAD. En caso positivo, se les facilitará información sobre la enfermedad y su forma de transmisión. Se realizarán los árboles genealógicos, y a aquellos individuos claramente afectados se completará su historia sanitaria específica; y 2) a aquellos miembros de esas familias aún no estudiados se les informará sobre la enfermedad, ya en entrevistas individuales o colectivas (Talleres en Familia), y se les ofrecerá material informativo. Por último, se les animará a realizarse estudios de ecografía abdominal, prueba de despistaje inicial que determinará la necesidad de derivación a Nefrología.

Este trabajo de información y despistaje está dirigido con especial atención hacia aquellos miembros de familias afectadas en edad reproductiva ya que es donde las medidas informativas y otras adicionales serán decisivas para evitar la transmisión de la enfermedad.

En resumen, podemos señalar que si bien tenemos identificada la población de pacientes con PQRAD asociada al TRS, aún debemos trabajar más en la identificación y actuación sanitaria sobre aquellos fuera de este ámbito. Informar y potenciar las opciones reproductivas, como el DGP, que eviten la transmisión de la enfermedad serán intervenciones decisivas en las políticas sanitarias futuras.

Bibliografía

- 1 Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, Makin AJ, Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jun 19. [Epubahead of print]
- 2 Esteban RJ, Fontes J, Bravo J et al en representación del Grupo de Estudio de la Enfermedad Poliquística Autosómica Dominante (GEEPAD), Asociación Amigos del Riñón. Tríptico Informativo de la PQRAD. http://renalamigos.com/wp-content/uploads/2017/03/15_triptico_pqr_copia_1.pdf
- 3 Alianza frente a la PQRAD. Libro Blanco de la PQRAD en España. Edición 2016; http://www.senefro.org/contents/webstructure/noticias/LIBRO_PQRAD.pdf
- 4 Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía, Castro de la Nuez P, Muñoz JM, Alonso M. Informe sobre Insuficiencia Renal Crónica 2015. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla, 2016; 129 páginas
- 5 Márquez-Peláez S, Caro-Martínez A, Adam-Blanco D et al. Eficiencia de la diálisis peritoneal frente a hemodiálisis para el tratamiento de la insuficiencia renal. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. 2013. Recuperado a partir de http://www-csalud.dmsas.sda.sas.junta-andalucia.es/contenidos/nuevaaetsa/upt/Aetsa_2010_7_DialisisPeritoneal_eng_.pdf
- 6 Arrieta J: Evaluación económica del tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante) en España. *Nefrología* 2010;1(Suppl 1), 37-47
- 7 Hernández Torres E, Navarro-Espigares JL, Clavero A, López-Regalado ML, Camacho-Ballesta JA, Onieva-García MA, Martínez L, Castilla JA: Economic Evaluation of Elective Single-Embryo Transfer with Subsequent Single Frozen Embryo Transfer in an in Vitro Fertilization /Intracytoplasmic Sperm Injection Program. *Fertility and Sterility* 2015, 103 (3), 699-706.
- 8 Esteban RJ, Morales A, Bravo J et al en representación del Grupo de Estudio de la Enfermedad Poliquística Autosómica Dominante (GEEPAD) y Asociación Amigos del Riñón, Epidemiología de la Enfermedad Poliquística Autosómica Dominante en el Área Sanitaria de Granada. Póster; XLV Congreso Nacional de la SEN; Valencia, 3-6 Octubre 2015; <http://www.renalamicos.com/wp-content/uploads/2017/01/0-Poster-SEN-2015.pdf>
- 9 Morales A, Bravo J, Esteban RJ et al en representación del Grupo de Estudio de la Enfermedad Poliquística Autosómica Dominante (GEEPAD) y Asociación Amigos del Riñón. Perfil genético de la PQRAD en el ámbito sanitario de Granada. Póster ; XLVI Congreso de la SEN; Oviedo, 8-11 de Octubre 2016; <http://www.renalamicos.com/wp-content/uploads/2017/01/0-Poster-SEN-2016.pdf>
- 10 De Rycke M, Bvela F, Goossens V et al. PGD Consortium data collection XIII: cycles from January to December 2010 with pregnancy follow-up to October 2011. *Hum Reprod* 2015 Aug;30(8):1763-89
- 11 Moutou C, Goossens V, Coonen E et al. ESHRE PGD Consortium data collection XII: cycles from January to December 2009 with pregnancy follow-up to October 2010. *Hum Reprod* 2014 May;29(5):880-903
- 12 European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2016 Aug;31(8):1638-52
- 13 European IVF-Monitoring Consortium (EIM); European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Kupka MS, D'Hooghe T, Ferraretti AP et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2016 Feb;31(2):233-48
- 14 Proposición No de Ley por la que se aprueba el Plan de Prevención Primaria de la PQRAD en el Parlamento de Andalucía. Resumen del Diario de Sesiones del Parlamento de Andalucía; Sevilla, 29 de Septiembre 2016; <http://www.renalamicos.com/wp-content/uploads/2017/01/5-DS-148-9128-hasta-el-final-.pdf>
- 15 Esteban RJ, Morales A, Bravo J et al en representación de la Asociación Amigos del Riñón y del GEEPAD. Declaración sobre la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante; IV Jornada sobre PQRAD. Granada, 4 de marzo 2016; http://renalamigos.com/wp-content/uploads/2017/03/declaracion_pqrاد.pdf

Agradecimientos: a los pacientes con PQRAD y sus familias por su inestimable colaboración.