

## ORIGINALES

# Epidemiología de la enfermedad renal poliquística autosómica dominante en Galicia. Impacto del tratamiento sustitutivo

Registro Galego de Nefropatías (RGN)

### RESUMEN

El RGN diseñó este estudio epidemiológico retrospectivo para conocer la prevalencia actual, la incidencia anual y la supervivencia de los pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante en Galicia durante las dos últimas décadas. Se analizó el impacto del tratamiento sustitutivo (diálisis, trasplante) sobre la tasa de mortalidad y sobre la supervivencia.

Se requirieron los datos de los pacientes mediante una encuesta a todas las unidades nefrológicas de la Comunidad Gallega. Se pudieron registrar un total de 515 pacientes. La relación varones/mujeres fue de 48/52 (%). La edad al diagnóstico fue de  $46 \pm 15$  ( $\bar{X} \pm DS$ ) años. El tiempo de seguimiento fue de  $6 \pm 5,6$  años. Hubo un aumento significativo de la incidencia (casos nuevos/año/millón de población) de dos al inicio de la década de los años setenta hasta 14 en la actualidad. La prevalencia a 31 de diciembre de 1991 fue de un paciente por 8.132 habitantes. Precisaron diálisis crónica 202 pacientes (39%) a la edad de  $54 \pm 10$  años (62 de ellos fueron trasplantados). No requirieron tratamiento sustitutivo 301 casos (58%). Entre estos dos colectivos de pacientes, que precisaron o no terapia sustitutiva, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo o a la edad al diagnóstico.

Hubo un total de 81 exitus (16%). La causa más frecuente fue el accidente cerebrovascular agudo (20%). La tasa de fallecimientos fue mayor entre los pacientes que requirieron diálisis que entre los que no precisaron tratamiento sustitutivo, 28% vs. 8% ( $p < 0,05$ ). La supervivencia mediana de la serie global de pacientes desde el momento del diagnóstico fue de 28 años. La supervivencia de los pacientes que no precisaron terapia sustitutiva fue superior a la observada en los que requirieron tratamiento sustitutivo, 32 vs. 20 años ( $p < 0,01$ ). Asimismo, la supervivencia mediana de los pacientes trasplantados, desde el inicio de la terapia sustitutiva, fue superior a la de los que únicamente siguieron diálisis crónica, 12 vs. 8 años ( $p < 0,01$ ).

Se concluye que la incidencia de la enfermedad renal poliquística autosómica dominante aumentó progresivamente en Galicia durante las dos últimas décadas; el pronóstico de la enfermedad fue relativamente bueno; poco más de un tercio de los pacientes precisaron tratamiento sustitutivo, el cual se acompañó de una mayor tasa de mortalidad.

Palabras clave: **Epidemiología. Enfermedad renal poliquística autosómica dominante. Poliquistosis renal. Supervivencia. Diálisis. Trasplante.**

## EPIDEMIOLOGY OF AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE IN GALICIA. IMPACT OF RENAL REPLACEMENT THERAPY

### SUMMARY

The aim of this retrospective study is to describe the current prevalence, annual incidence and survival of the patients with autosomal dominant polycystic kidney disease in the Community of Galicia-Spain (population of 2.7 million persons) during the last two decades. The repercussion of the renal replacement therapy: dialysis and transplantation, on mortality rate and survival, was also analyzed.

Data of a total of 515 patients (table I) was obtained from all the Nephrology Units of Galicia. The ratio males/females was 48/52 (%). The age at diagnosis was  $46 \pm 15$  ( $\bar{X} \pm SD$ ) years. A positive family history could be documented in 63 % of the patients. The follow-up was  $6 \pm 5.6$  years. There was a significant increase in the incidence rate (new cases per year per million persons) from 2 at the beginning of the seventies to 14 at present (fig. 1). The prevalence at December 1991 was 1 in 8,132 individuals. A group of 202 patients (39 %) required chronic dialysis at the age of  $54 \pm 10$  years (62 of them received a renal allograft). Another group of 301 cases (58 %) did not need renal replacement therapy. Between these 2 groups of patients who required or not renal replacement therapy, there were not significant differences related to sex or age at diagnosis.

A total of 81 deaths (16 %) were registered. Cerebro-vascular accident was the main cause of death (20 %). The mortality rate was higher in the group of patients who required dialysis than in the other group of patients who were not on renal replacement therapy, 28 % vs. 8 % ( $p < 0.05$ ). The median survival of the whole cohort of patients from diagnosis, performed by the method of Kaplan and Meier, was 28 years. Survival of the patients who did not need renal replacement therapy, was higher than the observed in the cases who required renal replacement therapy, 32 vs. 20 years ( $p < 0.01$ ) (fig. 2). Among the patients on renal replacement therapy, median survival, from start of dialysis, was higher in the patients who were subsequently transplanted than in the cases who only followed chronic dialysis, 12 vs. 8 years ( $p < 0.01$ ) (fig. 3).

We conclude that incidence of autosomal dominant polycystic kidney disease increased progressively in Galicia during the last two decades; prognosis was relatively satisfactory; slightly more than a third of the patients required dialysis, and they had a higher mortality rate than those who did not need renal replacement therapy.

**Key words:** *Epidemiology. Autosomal dominant polycystic kidney disease. Polycystic kidney disease. Survival. Dialysis. Transplantation.*

### Introducción

La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD) es la nefropatía hereditaria más frecuente. La prevalencia mencionada en la literatura médica oscila de 1 por 500 a 1 por 1.000 individuos<sup>1-3</sup>. Cada individuo descendiente de un sujeto afecto tiene un 50 % teórico de posibilidades de heredar la mutación genética causante y, por lo tanto, la enfermedad<sup>2,4</sup>. Se ha señalado, como resultado de estudios familiares a jóvenes en riesgo de presentar ERPAD, que hasta un 80 % de los casos podrían ser detectados por ecografía abdominal antes de los 20 años de edad<sup>4</sup>. El comienzo de la sintomatología suele ocurrir en la cuarta década de la vida<sup>3</sup>. En la actualidad, el análisis genético molecular, basado en el ligamento de

la enfermedad a marcadores polimórficos de DNA situados próximos al denominado locus PKD1 en el brazo corto del cromosoma 16, hace que sea posible la predicción diagnóstica precoz en más del 90 % de los casos<sup>5,6</sup>.

Desde hace una década se viene comunicando una mejoría importante en el pronóstico a largo plazo de la ERPAD<sup>7-10</sup>. Sin embargo, es el trastorno hereditario que con más frecuencia, 50 % antes de los 70 años de edad, evoluciona a la insuficiencia renal terminal (IRT) en adultos<sup>11</sup>, y constituye la enfermedad renal primaria en el 5 al 10 % de los pacientes que precisan tratamiento sustitutivo (TS) de la función renal<sup>3</sup>, 13 % en Galicia<sup>12</sup>. Por otra parte, la asociación frecuente de manifestaciones extrarenales le confiere una potencial morbilidad y mortalidad especialmente de tipo vascular y cardíaco<sup>2,3,7-11,13,14</sup>.

Se presenta un estudio multicéntrico retrospectivo sobre la epidemiología de la ERPAD en Galicia, que fue practicado por el RGN para conocer la prevalencia, incidencia anual, supervivencia, tasa de pacientes que siguieron TS (diálisis, trasplante) y el impacto del TS sobre la supervivencia.

### Material y métodos

El RGN requirió los datos de los pacientes por medio de una encuesta que se envió a 19 unidades nefrológicas (UN) hospitalarias y extrahospitalarias de Galicia. Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de ERPAD durante las dos últimas décadas hasta el 31 de diciembre de 1991. Los diagnósticos y/o los seguimientos fueron hechos por nefrólogos. La encuesta incluía los siguientes datos para cada individuo: personales (edad, sexo, filiación), historia familiar, fecha de diagnóstico, indicación de TS (diálisis, trasplante) y secuencia lógica de seguimiento en caso afirmativo, datos en relación con los exitus (señalando la causa con la clave correspondiente de la EDTA-ERA) y los desplazamientos de los pacientes entre las distintas UN. La tasa de respuesta de los centros encuestados fue del 95 %.

La prevalencia actual, número de pacientes vivos al final del año 1991 por millón de población (pmp) y la incidencia anual, número de casos nuevos diagnosticados por año pmp, se calcularon con respecto a los cuatro últimos censos de Galicia de 1975 a 1991 (población de 2,7 millones de habitantes en 1991)<sup>15</sup>.

El análisis de la supervivencia se hizo por el método de Kaplan y Meier. La comparación de los resultados de supervivencia entre los grupos de pacientes según hubiesen seguido o no TS, y entre los que lo precisaron según hubiesen sido o no trasplantados, se hizo por la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Se utilizó el programa informático BMDP. Para la comparación de la tasa de mortalidad entre los grupos de pacientes que requirieron y que no precisaron TS se utilizó el test chi-cuadrado. Para la comparación de las variables numéricas se usó el test de la t de Student. Los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar ( $\bar{X} \pm DS$ ).

### Resultados

Se registraron un total de 515 pacientes: 249 varones (48 %) y 266 mujeres (52 %) (tabla I). La edad en el momento del diagnóstico fue de  $46 \pm 15$  años. Se observó un significativo aumento de la incidencia anual de 2,2 a 13,6 casos nuevos pmp desde el inicio de la década de los años setenta hasta la actualidad (fig. 1). La prevalencia a 31 de diciembre de 1991 fue de un paciente por cada 8.132 habitantes. Se pudieron documentar antecedentes familiares en 322 casos (63 %). El tiempo de seguimiento fue de  $6 \pm 5,6$  años.

Precisaron TS un total de 202 pacientes (39 %): 104 varones (52 %) y 98 mujeres (48 %). La edad al diagnóstico fue de  $49 \pm 12$  años y la edad al inicio del TS fue  $54 \pm 10$  años. De estos pacientes fueron posteriormente trasplantados 62 (31 %). La edad al inicio de la diálisis fue significativamente menor en los 62 trasplantados que en los restantes 140 no trasplantados,  $47 \pm 9$  vs.  $57 \pm 9$  años ( $p < 0,01$ ). No requirieron TS un total de 301 pacientes (58 %): 137 varones (45 %) y 164 mujeres (55 %). La edad al diagnóstico fue de  $43 \pm 19$  años en estos casos.

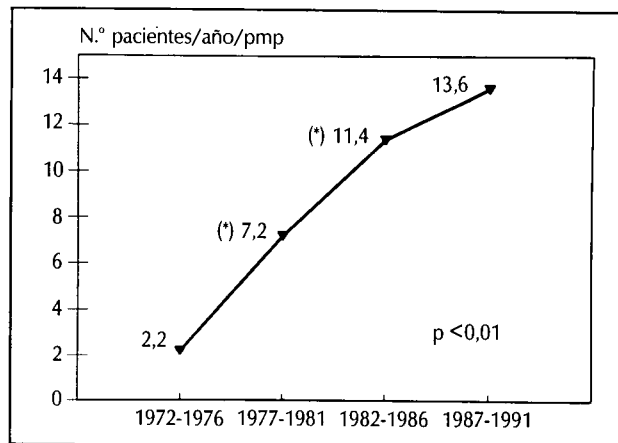


Fig. 1.—Distribución de la incidencia anual de casos nuevos de ERPAD en Galicia en las dos últimas décadas. Símbolos: (\*) = Valor significativo con respecto al lustro anterior.

Tabla I. Resultados

	N.º de pacientes	Relación V/M	Edad - D $\bar{X} \pm DS$ (años)	Edad - Ts $\bar{X} \pm DS$ (años)	N.º de exitus	Edad - E $\bar{X} \pm DS$ (años)
Total .....	515	0,9	$46 \pm 15$		81	$59 \pm 11$
Con TS (diálisis) .....	140	1,1	$52 \pm 11$	$57 \pm 9$	42	$60 \pm 8$
Con TS (diálisis/Tx) .....	62	1,2	$41 \pm 10$	$47 \pm 9$	14	$52 \pm 9$
Sin TS .....	301	0,8	$43 \pm 19$		25	$61 \pm 15$

Abreviaturas y símbolos:

D = Diagnóstico; E = Exitus; TS = Tratamiento sustitutivo; Tx = Trasplante renal; V/M = Varones/mujeres;  $\bar{X} \pm DS$  = Media  $\pm$  desviación estándar.

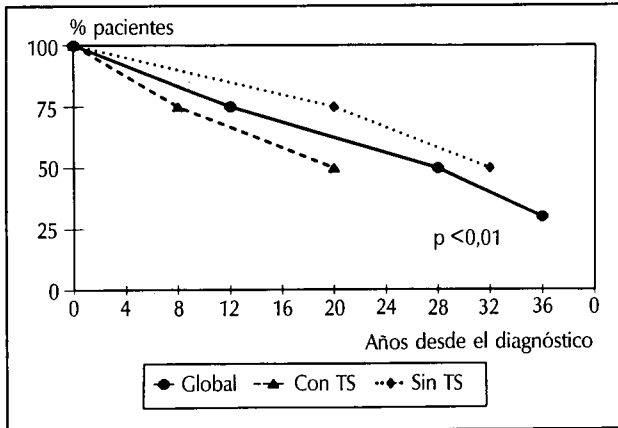


Fig. 2.—Supervivencia actuarial de la ERPAD: global de pacientes; pacientes que siguieron tratamiento sustitutivo (TS); pacientes que no precisaron TS.

Hubo un total de 81 exitus (16 %): 44 varones (54 %) y 37 mujeres (46 %) a la edad de  $59 \pm 11$  años. La causa identificada con más frecuencia fue el accidente cerebrovascular agudo (ACVA), 16 casos (20 %), y de entre otras causas se destacan las infecciosas, 13 casos (16 %), y las de origen cardíaco, 12 casos (15 %). La tasa de fallecimientos fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que habían seguido TS, 56 casos (28 %), que en los que no habían requerido TS, 25 casos (8 %) ( $p < 0,05$ ).

La supervivencia mediana, desde la fecha del diagnóstico, resultó significativamente mayor para los que no habían seguido TS, 32 años, que para los que habían precisado TS, 20 años ( $p < 0,01$ ). Para el global de la serie de pacientes fue de 28 años (fig. 2). En los casos que habían requerido TS, la supervivencia mediana, contabilizada desde la fecha del inicio de la diálisis, fue significativamente mayor para los que fueron trasplantados, 12 años, que

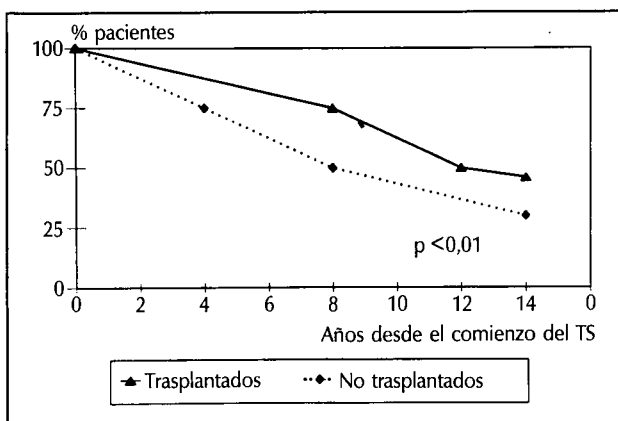


Fig. 3.—Supervivencia actuarial de la ERPAD en pacientes que siguieron tratamiento sustitutivo (TS): trasplantados vs. no trasplantados.

para los restantes dializados que no fueron trasplantados, 8 años ( $p < 0,01$ ) (fig. 3).

### Discusión

Con la metodología empleada en este trabajo se han podido reunir datos de 515 pacientes diagnosticados de ERPAD, lo cual constituye una serie de las más amplias de la literatura médica revisada<sup>7-10, 15</sup>.

Destacamos el franco aumento de la incidencia de la enfermedad en Galicia a lo largo de las dos últimas décadas. A ello podría haber contribuido, en gran parte, la creación de la mayoría de las UN en esta comunidad en los primeros años de la década de los setenta, con una mayor sensibilidad al diagnóstico de la ERPAD. Sin embargo, aunque el diagnóstico y/o el seguimiento fue hecho por nefrólogos, tanto las cifras de incidencia como de prevalencia, a finales de 1991, son más bajas que las comunicadas en otros trabajos que señalan una incidencia anual de 27 pacientes nuevos pmp<sup>7</sup> y una prevalencia de uno por cada 1.000 individuos<sup>1, 2</sup>. Una primera explicación sería que no se hubiera obtenido la comunicación de todos los casos diagnosticados, fundamentalmente a expensas de los pacientes que todavía no habían precisado TS, dado que este subgrupo está menos controlado a efectos estadísticos en comparación con aquellos en diálisis y trasplante, que periódicamente son comunicados al registro de la EDTA-ERA y demás registros autonómicos o nacionales. La segunda hipótesis podría ser que, dadas las peculiares condiciones sanitarias en la Comunidad de Galicia, existiera un considerable número de casos de efectos y todavía no diagnosticados. Otra explicación posible estaría relacionada con la heterogeneidad genética y la diferente expresividad fenotípica conocidas en esta enfermedad<sup>1-6</sup>. En este sentido, en un colectivo formado por pacientes no azotémicos, se ha señalado una frecuencia del 32 % de casos con escasa o nula sintomatología<sup>16</sup>, y se ha comunicado una serie en la que en la mitad de los casos se llegó al diagnóstico por autopsia<sup>7</sup>. La frecuencia de antecedentes familiares de ERPAD registrada fue inferior a la descrita por otros autores, del 71 al 89 %<sup>7, 9</sup>. Se ha sugerido que la tasa de mutación genética espontánea no excede el 10 %, por lo que la historia familiar debería ser positiva, de investigarse suficientemente, en el 90 % de los casos<sup>2</sup>.

El diagnóstico de ERPAD se hizo fundamentalmente en la quinta década de la vida. Poco más de un tercio de los casos precisaron diálisis, con una mayor frecuencia en la sexta década de la vida. No hubo diferencias significativas en cuanto al sexo o a la edad al diagnóstico de los pacientes, según requirieran o no TS. A este respecto, la frecuencia de indicación de diálisis crónica en estos pacientes se ha citado con un amplio margen, según la edad y las series revisadas, de entre el 25 al 63 % para los adultos entre 40 y 60 años de edad<sup>8-10</sup>. Algunos autores han observado que el desarrollo de IRT es más frecuente en

los varones que en las mujeres<sup>2,9</sup>, mientras que en otros trabajos la incidencia de IRT se señala con similar frecuencia para ambos sexos<sup>10</sup>, tal como ocurrió en nuestros pacientes.

En cuanto a la tasa de mortalidad global, ésta fue comparable a la descrita en otras series<sup>8,9</sup>. En relación con la frecuencia de las causas de exitus, otros autores también han destacado el ACVA, las de origen cardíaco y las infecciones<sup>7,9</sup>. El posible hallazgo de aneurismas intracraniales en la ERPAD, descrito con frecuencias muy variables del 9 al 41 % para el adulto<sup>2,3</sup>, ha tratado de relacionarse con la alta frecuencia de mortalidad por ACVA, y aunque en la actualidad se consideran indicadas las técnicas preferiblemente no invasivas para el diagnóstico de este tipo de alteraciones vasculares, aún no se ha determinado de manera suficiente la morbilidad y mortalidad que estas anomalías puedan implicar<sup>13,14</sup>. En nuestra serie, la tasa de exitus fue considerablemente mayor para el grupo de pacientes que habían seguido TS respecto a los que no lo habían precisado. La edad en el momento del exitus o el sexo de los pacientes fallecidos no difirieron significativamente según se tratara de casos que habían requerido o no TS.

Nuestros datos de supervivencia global apoyan la idea actual de que la ERPAD puede considerarse como una enfermedad de curso relativamente benigno<sup>7,8</sup>. A propósito de este dato, la menor supervivencia observada en los pacientes que siguieron TS, teniendo edades similares, podría explicarse por una mayor gravedad de la enfermedad en estos casos o bien por otros factores asociados o intrínsecos al TS. Sin embargo, se destaca que los pacientes trasplantados tuvieron un mejor pronóstico, lo que se podría explicar, al menos en parte, por haberse observado que eran más jóvenes al inicio de la terapia con diálisis periódica que el resto de los pacientes dializados que no fueron trasplantados. Al respecto de las mejores expectativas recientemente comunicadas en esta enfermedad, éstas se han relacionado con una mayor frecuencia de diagnósticos en casos oligosintomáticos, que suelen corresponder a pacientes más jóvenes<sup>16</sup>, y con un mejor control de la hipertensión arterial y de las infecciones<sup>2,7,8</sup>.

Se concluye que la incidencia anual de la ERPAD aumentó de forma progresiva en Galicia durante las dos últimas décadas; la enfermedad tuvo un curso frecuentemente benigno; poco más de un tercio de los pacientes desarrollaron IRT y requirieron tratamiento sustitutivo de la función renal, el cual se acompañó de una mayor tasa de mortalidad.

#### Agradecimientos

A todos los nefrólogos que han colaborado de alguna manera en la realización de este trabajo y a la Unidad de Investigación del Hospital Xeral de Galicia de Santiago de Compostela (Doctor Gude) por su asistencia en el tratamiento estadístico de los datos.

#### Bibliografía

1. The Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation: Gene testing in autosomal dominant polycystic kidney disease: Results of National Kidney Foundation Workshop. *Am J Kidney Dis*, 13:85-87, 1989.
2. Gabow PA: Autosomal dominant polycystic kidney disease-more than a renal disease. *Am J Kidney Dis*, 16:403-413, 1990.
3. Report of a Meeting of Physicians and Scientists, University College and Middlesex School of Medicine, London: Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*, 339:1146-1149, 1992.
4. Gabow PA: Polycystic kidney disease: clues to pathogenesis. *Kidney Int*, 40:989-996, 1991.
5. Breuning MH, Reeders ST, Brunner H, Ijdo JW, Saris JJ, Verwest A, Van Ommen GJB, Pearson PL: Improved early diagnosis of adult polycystic kidney disease with flanking DNA markers. *Lancet*, ii:1359-1361, 1987.
6. San Millán JL, Peral B, Valero A, Hernández C y Moreno F: Estudio genético de la enfermedad del riñón poliquistico autosómica dominante (ERPAD) en la población española. *Nefrología*, 12:231-238, 1992.
7. Garcia Iglesias C, 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*, 2:630-639, 1983.
8. Churchill DN, Bear JC, Morgan J, Payne RH, Mc Manamon PJ, Gault MH: Prognosis of adult onset polycystic kidney disease re-evaluated. *Kidney Int*, 26:190-193, 1984.
9. Gallego E, López JM, Jofré R, Ahijado FJ, Gómez F, Albarracín C y Valderrábano F: Evolución de la insuficiencia renal crónica en la enfermedad poliquistica autosómica dominante. *Nefrología*, 10:400-404, 1990.
10. Higashihara E, Aso Y, Shimazaki J, Ito H, Koiso H, Sakai O: Clinical aspects of polycystic kidney disease. *J Urol*, 147:329-332, 1992.
11. Grantham JJ: Polycystic kidney disease-an old problem in a new context. *N Engl J Med*, 319:944-946, 1988.
12. Comisión de Insuficiencia Renal Crónica. Registro Gallego de Diálisis y Trasplante 1988. Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia. Santiago de Compostela, p. 42, 1989.
13. Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, Stears JC, Earnest MP, Johnson AM, Gabow PA: Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*, 327:916-920, 1992.
14. Simpson JL, Carson SA: Screening for unruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*, 327:953-955, 1992.
15. Instituto Galego de Estadística: Poboación e Movemento Natural da Poboación. En *Galicia en Cifras, Anuario 1991*. Consellería de Economía e Facenda, Xunta de Galicia. Santiago de Compostela, pp. 27-40, 1992.
16. Gabow PA, Iklé DW, Holmes JH: Polycystic kidney disease: prospective analysis of nonazotemic patients and family members. *Ann Intern Med*, 101:238-247, 1984.