

VALORACIÓN DE LA MACROSCOPIA EN LA PATOLOGÍA FORENSE EN RELACIÓN CON ESTUDIOS GENÉTICOS.

MACROSCOPIC ASSESSMENT IN FORENSIC PATHOLOGY RELATED WITH GENETIC STUDIES.

DE LA HIGUERA HIDALGO J¹, MARTÍNEZ TÉLLEZ I²

RESUMEN.

El presente trabajo tiene como objetivo visualizar la existencia de la problemática sanitaria en relación con enfermedades hereditarias, deducidas de nuestra actuación en el campo de la Patología Forense y en relación con el importante descenso en la práctica de autopsias clínicas. En esta ocasión nos vamos a centrar en una patología hereditaria en la esfera de la patología renal: la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD).

PALABRAS CLAVE: Poliquistosis Renal Autosómica Dominante, PQRAD, patología forense renal.

ABSTRACT.

The present work aims to highlight the existence of health problems in relation to hereditary diseases, deduced from our performance in the field of Forensic Pathology and in relation to the significant decrease in the practice of clinical autopsies. On this occasion we are going to focus on a hereditary pathology in the area of renal pathology: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD).

KEY WORDS: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD, forensic kidney pathology

CONTACTO: José de la Higuera Hidalgo. Avda. Constitución 33, portal 1. 18014 Granada. E-mail ppdlahiguera@gmail.com

1. INTRODUCCIÓN.

En este trabajo vamos a realizar una actualización de una enfermedad, con importante repercusión social y familiar por su carácter dominante, así como dar a conocer al Grupo de la GEEPAD y su importante labor científica y social en relación con este proceso, al mismo tiempo que ponemos en valor el interés en que el patólogo forense conozca dicho cuadro y sepa donde poder acudir en caso de necesitarlo y/o remitir a la familia para un adecuado estudio.

2. ANTECEDENTES.

En el año 2010, se inicia y constituye en Granada, en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, un

grupo de trabajo para poner de manifiesto la prevalencia de esta enfermedad.

Se crean, por un lado, el Grupo de Estudio de la Enfermedad Poliquística Autosómica Dominante (GEEPAD), como grupo de trabajo científico, y por otro la Asociación de Amigos del Riñón [1], como grupo de difusión e integración de las familias afectadas y con vertiente social, fundamentalmente.

Generan un Biobanco [2], que siguen actualizando de forma permanente y presentan una proposición no de ley al Parlamento de Andalucía [3], 10-16/PNLC-000248. Proposición no de ley relativa a la creación del plan de prevención primaria de la enfermedad poliquística autosómica dominante, PQRAD, que es aprobada por unanimidad.

1. Médico Forense. Jefe de Servicio de Laboratorio Forense (Jubilado). IMLyCF de Granada. Director Científico de la Academia Iberoamericana de Geriatria y Gerontología.
2. Médico Forense. Jefe de Servicio de Laboratorio Forense. IMLyCF de Granada.

3. NEFROPATÍA POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE DEL ADULTO. [4]

La nefropatía poliquística autosómica dominante (del adulto) es un trastorno hereditario que se caracteriza por múltiples quistes expansivos de ambos riñones que, finalmente, destruirán el parénquima renal y causarán insuficiencia renal. Es frecuente, afecta a 1 de cada 400-1.000 nacidos vivos y es responsable del 5-10% de los casos de nefropatía terminal que requieren trasplante o diálisis. El patrón de herencia es autosómico dominante, con alta penetrancia. Aunque la propensión a desarrollar esta enfermedad es de carácter autosómico dominante, como sucede con los genes supresores tumorales, la manifestación de la enfermedad depende de que los dos alelos de los genes implicados no sean funcionales. Así, las personas propensas a padecer enfermedad renal poliquística autosómica dominante heredan una copia de un gen PKD mutado y la mutación del otro alelo es adquirida en las células somáticas del riñón. La enfermedad es bilateral. Los casos unilaterales descritos corresponden, probablemente, a displasia multiquistica. Los quistes afectan inicialmente solo a porciones minoritarias de las nefronas, por lo que la función renal se conserva hasta la cuarta o quinta décadas de vida.

A) GENÉTICA Y PATOGENIA.

Se ha descrito una amplia variedad de mutaciones diferentes de los genes *PKD1* y *PKD2* y esta heterogeneidad alélica ha complicado el diagnóstico genético de este trastorno.

- El gen *PKD1* se localiza en el cromosoma 16p13.3. Codifica una proteína integral de membrana de gran tamaño (460 kDa) denominada *policistina 1*, que tiene una gran región extracelular, múltiples dominios transmembrana y una cola citoplásmica corta. La *policistina 1* se expresa en las células epiteliales tubulares, en particular las que revisten la nefrona distal. En estos momentos se desconoce su función precisa,

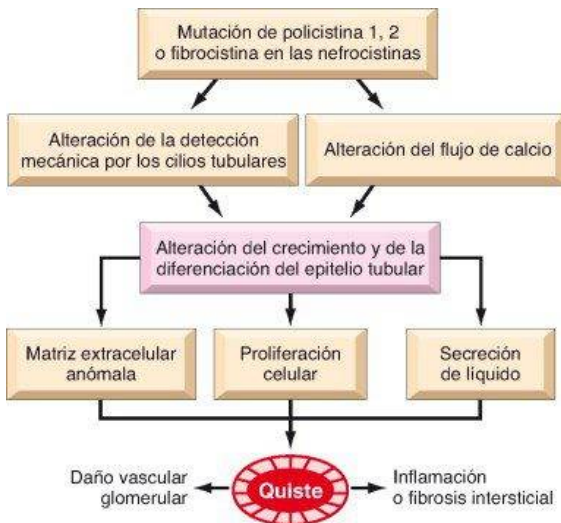
pero contiene dominios que afectan normalmente a las interacciones entre células y entre células y matriz. Las mutaciones en *PKD1* son responsables del 85% de los casos. En las personas que las presentan, la probabilidad de desarrollar insuficiencia renal es inferior al 5% hacia los 40 años de edad, se eleva hasta el 35% a los 50 años, y supera el 70% a los 60 y el 95% a los 70.

- El gen *PKD2*, localizado en el cromosoma 4q21, causa la mayoría de los restantes casos de enfermedad poliquística. Su producto, la *policistina 2*, es una proteína integral de membrana que se expresa en todos los segmentos de los túbulos renales y en muchos tejidos extrarrenales. La *policistina 2* funciona como un canal catiónico permeable al Ca^{2+} . En conjunto, la enfermedad es menos grave que la asociada a mutaciones en *PKD1*. La insuficiencia renal se presenta en menos del 5% de los pacientes con mutaciones en *PKD2* a los 50 años, aunque se eleva al 15% a los 60 y al 45% a los 70.

Se desconoce la patogenia de la enfermedad poliquística, pero se cree que la base es el complejo cilios-centrosoma de las células epiteliales tubulares tiene un papel esencial, figura 1. Cada célula epitelial tubular del riñón contiene un único cilio primario no móvil, un orgánulo piloso de 2-3 μ m de longitud que se proyecta hacia la luz tubular desde la superficie apical de las células. El cilio está compuesto por microtúbulos y se origina en un cuerpo basal derivado del centriolo, al que se une. Los cilios forman parte de un sistema de orgánulos y estructuras celulares que detectan las señales mecánicas. Los cilios apicales funcionan en el túbulo renal como mecano sensores que vigilan los cambios del flujo de líquido y el estrés de movimiento, mientras que los complejos de unión intercelular controlan las fuerzas entre las células y las adherencias focales detectan la unión con las matrices extracelulares. En respuesta a señales externas, esos sensores regulan el flujo iónico (los cilios pueden inducir el flujo de Ca^{2+} en los cultivos de células epiteliales renales) y la

conducta celular, incluida la polaridad y proliferación celular. La idea de que los defectos de la detección mecánica, la entrada de Ca^{2+} y la transducción de la señal son los mecanismos que subyacen en la formación de los quistes se apoya en varias observaciones.

FIGURA1. Posibles mecanismos de formación de quistes en la nefropatía poliquística.



Según parece, la policistina 1 y la policistina 2 forman un complejo de proteínas que actúan regulando el Ca^{2+} intracelular en respuesta al flujo de líquido, quizás porque el líquido que se desplaza a través de los túbulos renales causa la inclinación cilial que abre los canales de Ca^{2+} . La mutación de cualquiera de los genes *PKD* provoca una pérdida del complejo policistina o la formación de un complejo aberrante. La alteración consiguiente de la actividad normal de la policistina provoca cambios en la concentración intracelular de Ca^{2+} , que (como se recordará) regula numerosos procesos anterógrados de transmisión de señal, como las vías que afectan directa o indirectamente a la proliferación celular, la apoptosis y las funciones de secreción. Se piensa que el incremento del calcio estimula la proliferación y secreción por parte de las células epiteliales que revisten los

quistes, lo que, en conjunto, conduce a su formación y aumento de tamaño progresivos. Además, se ha demostrado que el líquido de los quistes contiene mediadores, derivados de las células epiteliales que potencian la secreción de líquido e inducen inflamación. Por último, las señales inducidas por el calcio alteran la interacción de las células epiteliales con la matriz extracelular, lo que también se cree que contribuye tanto a la formación de quistes como a la fibrosis intersticial, ambas características de la nefropatía poliquística progresiva.

B) MORFOLOGÍA.

En su aspecto macroscópico, los riñones están aumentados de tamaño bilateralmente y pueden alcanzar tamaños enormes. Se han descrito pesos de hasta 4 kg de cada riñón. La superficie externa parece estar formada solamente por una masa de quistes hasta de 3-4 cm de diámetro, sin parénquima en su interior. No obstante, en el estudio con el microscopio se demuestran nefronas funcionantes dispersas entre los quistes. Los quistes pueden estar llenos de un líquido seroso transparente o de un líquido turbio rojo o marrón, a veces hemorrágico. A medida que estos quistes aumentan de tamaño, pueden englobar a los cálices y la pelvis para producir defectos por presión. Los quistes se originan a partir de los túbulos en toda la longitud de la nefrona y, por tanto, tienen un revestimiento epitelial variable. En ocasiones se proyectan formaciones epiteliales papilares y pólipos hacia la luz. Las cápsulas de Bowman también pueden participar en la formación del quiste y pueden verse ovillos glomerulares dentro del espacio quístico.

En las fotografías 1, 2, 3, 4 y 5 podemos ver la morfología de un riñón poliquístico de dos pacientes intervenidos (imágenes cedidas por el Dr. Rafael José Esteban de la Rosa, nefrólogo).

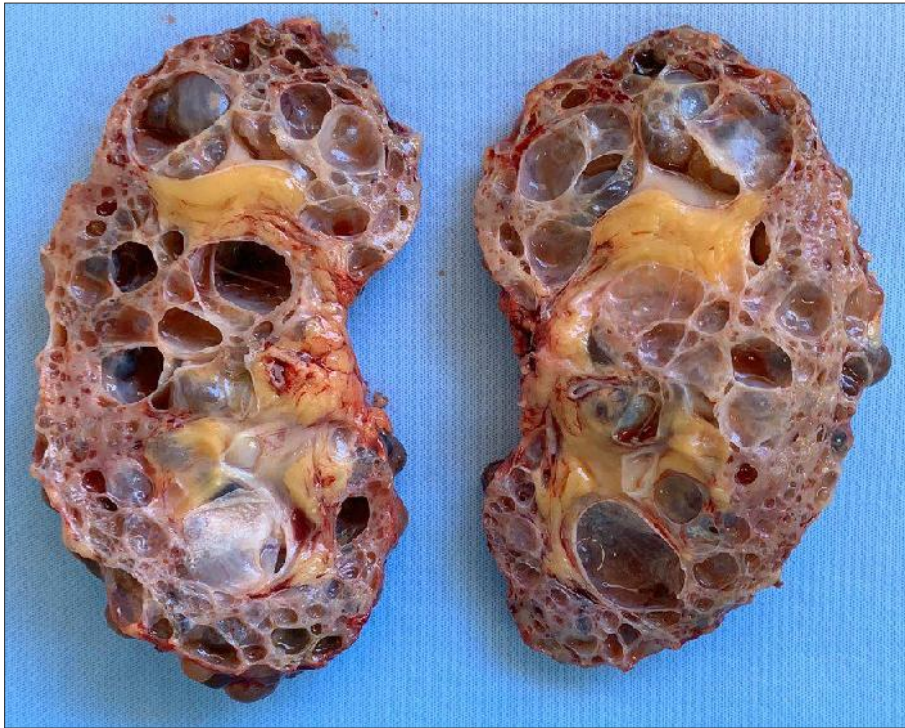
FOTOGRAFÍA 1. Imágenes macroscópicas. Pieza postintervención.



FOTOGRAFÍA 2. Pieza postintervención



FOTOGRAFIA 3. Corte de la pieza postintervención



FOTOGRAFÍA 4. Pieza postintervención.



FOTOGRAFÍA 5. Corte de pieza postintervención.



C) CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Muchos pacientes se mantienen asintomáticos hasta que la insuficiencia renal anuncia la presencia de la enfermedad. En otros casos, la hemorragia o la dilatación progresiva de los quistes producen dolor. La excreción de los coágulos de sangre causa un cólico renal. Los riñones aumentados de tamaño resultan normalmente evidentes a la palpación abdominal e inducen una sensación de peso. La enfermedad debuta con una hematuria de comienzo insidioso, seguida por otras características de nefropatía crónica progresiva como proteinuria (raramente mayor de 2 g/día), poliuria e hipertensión. Los pacientes con mutaciones *PKD2* suelen ser mayores en el momento de su inicio y posterior desarrollo de una insuficiencia renal. En su gravedad influyen

factores tanto genéticos como ambientales. La progresión se acelera en los sujetos de raza negra (principalmente en aquellos con el rasgo falciforme), en los hombres y en presencia de hipertensión.

Los sujetos con nefropatía poliquística también tienen malformaciones congénitas extrarrenales. El 40% de ellos tienen uno o varios quistes en el hígado (enfermedad hepática poliquística), que suelen ser asintomáticos. Los quistes derivan del epitelio biliar y son mucho menos frecuentes en el bazo, el páncreas y los pulmones. Los aneurismas saculares intracraneales se localizan en el polígono de Willis, presumiblemente por la alteración de la expresión de la policistina en el músculo liso vascular, y las hemorragias subaracnoideas

asociadas son causa de muerte en el 4-10% de los casos. Se observa prolapso de la válvula mitral y otras anomalías valvulares cardíacas en el 20-25% de los casos, pero la mayoría son asintomáticas. El diagnóstico se establece mediante estudios radiológicos.

Esta forma de nefropatía crónica es importante porque los pacientes sobreviven durante muchos años con azoemia que progresa lentamente a uremia. Finalmente, el 40% de los adultos fallecen por una cardiopatía coronaria o hipertensiva, el 25% por infección, el 15% por la rotura del aneurisma sacular o por una hemorragia intracerebral hipertensiva, y el resto por otras causas.

4. NEFROPATÍA POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA RECESIVA DE LA INFANCIA. [4]

La nefropatía poliquística autosómica recesiva de la infancia es una entidad genéticamente diferenciada de la nefropatía poliquística del adulto. Se han definido sus variantes, *perinatal*, *neonatal*, *del lactante* y *juvenil*, dependiendo del momento de su presentación y de la presencia de lesiones hepáticas asociadas. Las dos primeras son las más frecuentes. Las manifestaciones graves suelen estar presentes al nacimiento y el lactante pequeño podría sucumbir con rapidez a la insuficiencia renal.

A) GENÉTICA Y PATOGENIA.

En la mayoría de los casos, la enfermedad se debe a mutaciones del gen *PKHD1*, que reside en la región cromosómica 6p21-p23. El gen se expresa abundantemente en el riñón adulto y fetal y también en el hígado y páncreas. El gen *PKHD1* codifica la *fibrocistina*, una proteína integral de la membrana de 447 kDa que tiene una región extracelular de gran tamaño, un único componente transmembrana y una cola citoplásmica corta. La región extracelular contiene múltiples copias de un dominio que forma un pliegue similar al de una Ig. Al igual que las policistinas 1 y 2, también se

ha localizado la fibrocistina en el cilio primario de las células tubulares. Se desconoce la función de la fibrocistina, pero su posible estructura conformacional indica que puede ser un receptor de la superficie celular que participa en la diferenciación del túbulo colector y biliar.

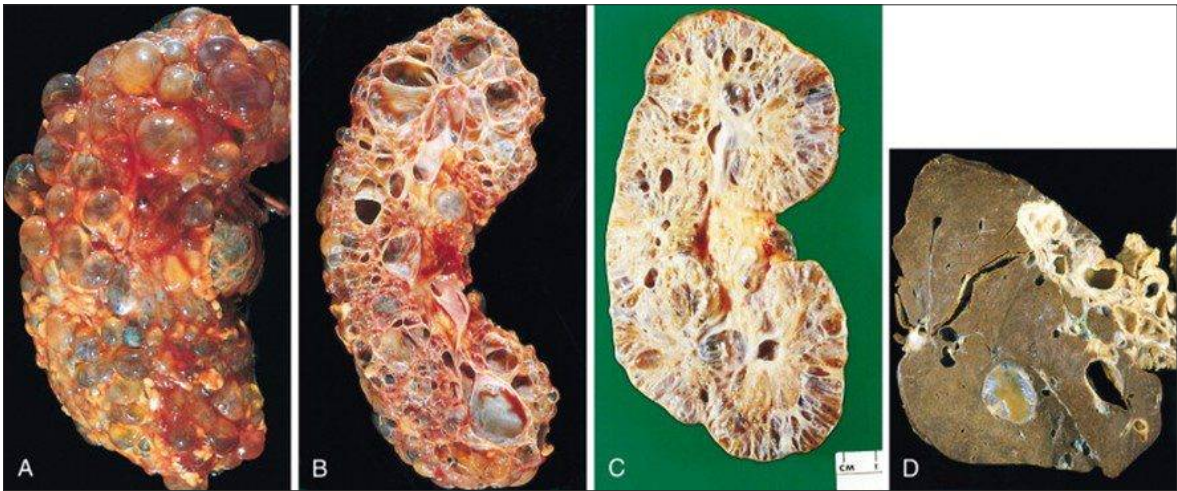
El análisis de los pacientes con nefropatía poliquística autosómica recesiva demuestra una amplia variedad de mutaciones diferentes. La inmensa mayoría de los casos son heterocigotos compuestos (es decir, se hereda un alelo mutante diferente de cada uno de los progenitores), lo que complica el diagnóstico molecular del trastorno.

B) MORFOLOGÍA.

Los riñones están aumentados de tamaño y tienen un aspecto externo normal. Al corte, muchos quistes pequeños en la corteza y la médula dan al riñón un aspecto en esponja. Los canales alargados y dilatados forman un ángulo recto con la superficie cortical, reemplazando completamente la médula y la corteza, fotografía 6 C. Con el microscopio se observa una dilatación cilíndrica o, con menor frecuencia, sacular, de todos los conductos colectores. Los quistes tienen un revestimiento uniforme de células cúbicas, que reflejan su origen en los conductos colectores. En casi todos los casos el hígado tiene quistes asociados a fibrosis portal, fotografía 6 D y proliferación de las vías biliares portales.

Los pacientes que sobreviven a la infancia (formas del lactante y juvenil) desarrollan una peculiar lesión hepática que se caracteriza por fibrosis periportal blanda y proliferación de conductillos biliares bien diferenciados, una afección que ahora se conoce como *fibrosis hepática congénita*. En los niños mayores, la enfermedad hepática es la preocupación clínica predominante. Estos pacientes desarrollan hipertensión portal con esplenomegalia. Curiosamente, la fibrosis hepática congénita a veces se presenta en ausencia de riñones poliquísticos y se ha descrito en relación con una nefropatía poliquística del adulto.

FOTOGRAFÍA 6. A y B. Nefropatía poliquística autosómica dominante (NPAD) del adulto vista desde la superficie externa y en un corte. El riñón está muy aumentado de tamaño y contiene numerosos quistes dilatados. C. NP autosómica recesiva de la infancia que muestra quistes más pequeños y canales dilatados en los ángulos derechos de la superficie cortical. D. Quistes en el hígado en una NP del adulto [4].



5. ESTUDIOS INICIALES DE PREVALENCIA EN ANDALUCÍA, 18 DE ABRIL DE 2016. GEEPAD [5].

La Enfermedad Poliquística Autosómica Dominante (EPAD), también denominada Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD), es la enfermedad hereditaria, de distribución mundial, que con mayor frecuencia ocasiona fallo renal y necesidad de tratamiento renal sustitutivo (TRS), ya sea diálisis o trasplante. Afecta a 1 de cada 400-1000 habitantes. Si consideramos la frecuencia más ventajosa de 1/1000, en España la sufren, en la actualidad, unas 46500 personas y en Andalucía alrededor de 8400. En la Tabla 1 se indica la distribución estimada de la enfermedad en las provincias de nuestra región.

TABLA 1. Prevalencia estimada de personas con PQRAD en las provincias de Andalucía, asumiendo la frecuencia 1/1000.

SEVILLA	1950	CÓRDOBA	796
MÁLAGA	1630	ALMERÍA	702
CÁDIZ	1250	JAÉN	655
GRANADA	915	HUELVA	520

En nuestro país es la 6ª causa que conduce a TRS y la padece una de cada 10 personas con necesidad de estas técnicas. El comportamiento en Andalucía es similar. El Sistema de Información de la Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía (SICATA) señala que el número de pacientes incidentes y prevalentes crece cada año, y que a final de 2015 ya eran 933 las personas con esta enfermedad en TRS: 674 en trasplante renal, 229 en hemodiálisis y 30 en diálisis peritoneal. 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; en la actualidad (abril de 2016), tanto a nivel nacional como regional, desconocemos la magnitud global del problema, ya que no existe un registro de aquellos pacientes que no están en TRS pero que sí necesitan atención médica y medidas para atenuar los síntomas y evitar la transmisión a su descendencia.

Es una enfermedad multisistémica cuya principal manifestación es la formación y crecimiento progresivo de quistes renales

bilaterales asociado a deterioro de la función renal, de manera que el 54.6% necesita TRS en algún momento de su vida y la mayoría cuando fallecen tienen algún grado de insuficiencia renal.

Actualmente no se dispone de tratamiento curativo, y se emplea la diálisis o el trasplante cuando son necesarios, lo que comporta un alto gasto sanitario.

Al ser una enfermedad monogénica debida a mutaciones en los cromosomas 16 (gen PKD1) y/o 4 (gen PKD2) con patrón de herencia Autosómico Dominante: esto significa que una pareja con un miembro afectado puede transmitir la enfermedad a su descendencia con una probabilidad del 50%, siendo importante recalcar que aquellas personas con antecedentes familiares, pero que están libre de la enfermedad, no la transmiten.

Recientemente, a fecha 15 de diciembre de 2019, han actualizado de nuevo los datos de prevalencia, informe emitido por el Dr. Juan Bravo de la GEEPAD, y con un fichero de pacientes de 1257, en total, con la siguiente conclusión final recogida en la tabla 2. [6]

TABLA 2. Prevalencia de la enfermedad en la provincia de Granada.

Situación en la provincia de Granada a noviembre 2019	
Pacientes vivos final de 2017	577
Pacientes fallecidos en 2018	7
Pacientes diagnosticados en 2018	23
Pacientes con paso TRS 2018	10
Pacientes vivos final 2018	593
Pacientes diagnosticados a nov. 2019	8
Pacientes fallecidos 2019	9
Pacientes controlados vivos nov. 2019	597

Este grupo inició paralelamente una puesta de funcionamiento de un plan de prevención e identificación de las familias afectadas o con sospecha de sufrir PQRAD, cuyo 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 van a ser decisivas para evitar la transmisión de la enfermedad, potenciando las opciones reproductivas entre ellas las técnicas de reproducción asistida con diagnóstico genético preimplantacional (DGP). [7]

Dicho trabajo está basado, como nos indican en el informe referenciado con anterioridad, en seis pilares de trabajo que se esquematizan en la imagen 2. [6]

IMAGEN 2. Esquema de los 6 pilares fundamentales para la prevención de la PQRAD.



6. CONCLUSIONES.

La Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria que con mayor frecuencia ocasiona fallo renal. Por una parte, se desconoce su magnitud y distribución fuera del ámbito del tratamiento renal sustitutivo (TRS). Por otra, no se dispone de tratamiento curativo y la diálisis o el trasplante se emplean cuando son necesarios, y suponen un elevado gasto sanitario. [8]

Sin embargo, se puede actuar evitando su transmisión mediante técnicas de reproducción humana asistida (RHA) como el diagnóstico genético preimplantacional (DGP). [8]

Este trabajo pretende concienciar al Patólogo Forense en su trabajo cotidiano, que, ante la sospecha, por la macroscopia, de una poliquistosis, piense en su vertiente familiar y social y reconduzca a la familia hacia los Servicios de Nefrología y en concreto hacia las Unidades especializadas en esta materia al objeto de descartar o confirmar, el diagnóstico en la familia y proceder de forma adecuada.

Es una vertiente social más dentro de nuestra práctica, lo mismo que sucede en los casos de Cardiopatía Familiares o en los de Hipercolesterolemias Familiares.

Hasta ahora, en una ocasión hemos podido colaborar con el referido grupo, aportando muestra sanguínea en un estudio retrospectivo, una vez cumplidos todos los trámites judiciales y familiares de las pertinentes autorizaciones. Animamos a los patólogos forenses y a los nefrólogos a estar más interconectados y tener presente esta posible afección. Cada día más, la patología forense cobra unas características de colaboración interdisciplinar que deben ir mejorando con el paso del tiempo.

Agradecimientos.

Los autores agradecen a la GEEPAD y en particular al Dr. D. Rafael José Esteban de la Rosa de la Unidad de Nefrología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, la cesión de bibliografía y de imágenes y su importante labor asistencial, docente y científica junto al resto del referido grupo.

Bibliografía.

1. Disponible desde <https://www.renalamicos.com/>
2. RODRÍGUEZ. A B, RODRÍGUEZ. A I, SEGURA. A, GARCÍA. C, BRAVO. JA, ESTEBAN. JR, et al. Creación de un Biobanco con muestras obtenidas de pacientes con la Enfermedad Poliquistica Autosómica Dominante. Disponible desde: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/biobanco>

3. 10-16/PNLC-000248. Proposición no de ley relativa a la creación del plan de prevención primaria de la enfermedad poliquistica autosómica dominante, PQRAD (pág. 128). Disponible desde: <http://www.parlamentodeandalucia.es/webdinamica/por-t-a-l-w-e-b-parlamento/actividadparlamentaria/todaslasiniciativas/busquedaavanzada.do?numexp=10-16/PNLC-000248>
4. ROBBINS Y COTRAN. Patología estructural y funcional 9ª Edición. Capítulo 20: Riñón, págs. 897-957, en Nefropatías quísticas. Alpers, Charles E.; Chang, Anthony. ©2015.
5. MORALES A, BRAVO J, ESTEBAN RJ et al en representación del Grupo de Estudio de la Enfermedad Poliquistica 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. Disponible desde <http://www.renalamicos.com/wp-content/uploads/2017/01/0-Poster-SEN-2016.pdf>
6. ESTEBAN RJ. Situación de los pacientes con EPQAD nacidos y/o atendidos en el ámbito sanitario granadino a 15-11-2019. Registro PQRAD de Andalucía. SICATA. Disponible desde: <http://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/publicaciones/Listadodeterminado.asp?idp=615>
<https://www.renalamicos.com/informe-anual-2020-del-registro-del-grupo-de-estudio-de-la-enfermedad-poliquistica-autosomica-dominante-geepad/>
7. ESTEBAN RJ, MORALES AI, MARTÍNEZ M, GARCÍA M, MARTÍNEZ L, FONTES J et al. Propuesta para la creación del plan de prevención primaria de la enfermedad poliquistica autosómica dominante (PQRAD). Plan de Prevención Primaria de la Enfermedad Poliquistica Autosómica Dominante (EPAD). Programa de formación, información y despistaje de la EPAD en familiares de afectos. Asociación Amigos del Riñón y Grupo de Estudio de la EPAD (GEEPAD). Granada, versión 1.5 - 18 de abril de 2016
8. MORALES. A I, NAVARRO. J L, MARTÍNEZ. M, GARCÍA VALVERDE. M, FONTES. J, MARTÍNEZ. 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 vol.39.