

Jorge Rubio¹, Diego Millar², Macarena Gajardo³, Jorge Maturana², Leopoldo Ardiles⁴, Paola Krall⁵

1. Universidad de Chile, Magíster en Genética, Facultad de Medicina, Santiago, Chile.
2. Universidad Austral de Chile, Instituto de Informática, Facultad de Ingeniería, Valdivia, Chile.
3. Universidad de Chile, Doctorado en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Santiago, Chile.
4. Universidad Austral de Chile, Laboratorio de Nefrología, Instituto de Medicina, Valdivia, Chile.
5. Universidad de Chile, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina, Santiago, Chile

INTRODUCCIÓN

La poliquistosis renal autosómica dominante (ADPKD) es la enfermedad renal genética más frecuente ($\approx 1/1000$). Presenta heterogeneidad clínica y genética. En Chile no existe un registro nacional estandarizado ni acceso al diagnóstico. Este proyecto (2014–2025) consolida el trabajo previo, creando una base de datos centrada en el diagnóstico genético y su asociación con el fenotipo ADPKD. El diagnóstico genético se realiza mediante PCR-LR para amplificación de regiones específicas de PKD1, secuenciación por NGS para análisis completo de los genes PKD1 y PKD2, y validación de las variantes por secuenciación directa (Sanger), optimizando la precisión en la identificación de variantes patogénicas.

MÉTODOS

Estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo–prospectivo. Se incluyeron 119 individuos de 41 familias con diagnóstico clínico de ADPKD, reclutados en proyectos FONDECYT y FIC. REDCap incorporó variables demográficas, antecedentes familiares, manifestaciones clínicas, resultados genéticos (gen afectado, tipo de variante, clasificación ACMG), segregación y puntaje ProPKD. El estudio cuenta con aprobación del Comité de Ética del Servicio de Salud Los Ríos y todos los pacientes firmaron consentimiento informado. El análisis genético incluyó la extracción de ADN genómico de muestras de sangre fresca utilizando el kit GeneJet™. Se utilizó PCR de largo alcance (LR-PCR) para amplificar PKD1, evitando amplificación de pseudogenes.

Se usó secuenciación de nueva generación (NGS) de Illumina (2x250 bp paired-end) y Nanopore (MinION). La secuenciación Sanger (ABI3500) se utilizó para validar las variantes encontradas. El análisis bioinformático consideró variantes con profundidad >40x y utilizó herramientas como MutationTaster, Polyphen-2 y SIFT para clasificar variantes missense. Las variantes de importancia clínica fueron validadas mediante Sanger y estudios de segregación familiar.

RESULTADOS

El 52,1% fueron mujeres. La edad mediana al diagnóstico fue 28 años (n=105), incluidos 14 menores de edad. La hipertensión antes de los 35 años se observó en 29,6% (n=108). El examen genético estuvo disponible en 119/127 (93,7%): PKD1 94,1% y PKD2 5,9%; variantes truncantes 68,1%. Clasificación ACMG (n=118): patogénicas 70,3%, probablemente patogénicas 19,5%, VUS 10,2%. Un 58,0% de las variantes no había sido reportado previamente y un 42% estaba registrado en bases de datos como la de Clínica Mayo y ClinVar. Riesgo ProPKD (n=76): bajo 25,0%, intermedio 56,6%, alto 18,4%.

El uso de PCR-LR permitió amplificar de manera precisa todos los exones codificantes de PKD1, asegurando una correcta identificación de variantes. La secuenciación NGS (Illumina y Nanopore) permitió un análisis exhaustivo de las variantes, mientras que la secuenciación Sanger fue utilizada para confirmar los hallazgos. Este enfoque combinado garantizó alta precisión y confiabilidad en la clasificación de las variantes, siguiendo las directrices ACMG, lo que permitió que los resultados fueran clínicamente útiles y reproducibles.

Este protocolo estandarizado mejora la precisión y rapidez del diagnóstico genético, ofreciendo un modelo replicable en otros laboratorios e implementable a nivel nacional. La integración de PCR-LR, NGS y Sanger proporciona una herramienta robusta para la identificación de variantes patogénicas, optimizando el manejo clínico y la personalización del tratamiento de los pacientes con ADPKD.

Gráfico 1. Distribución por sexo



Gráfico 2. Genética PKD

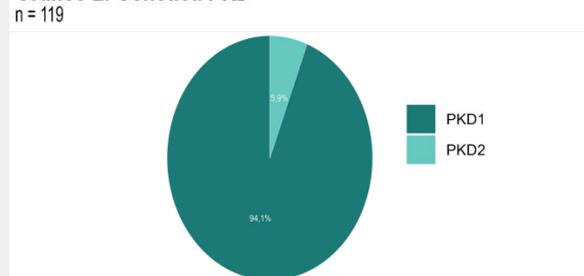


Gráfico 3. Clasificación ACMG

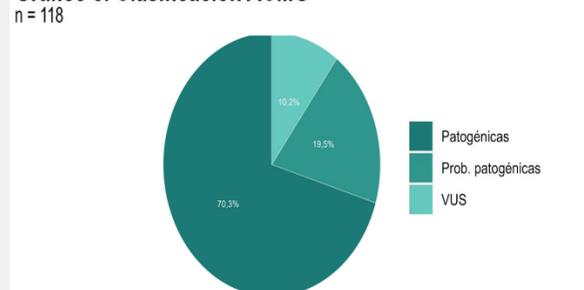
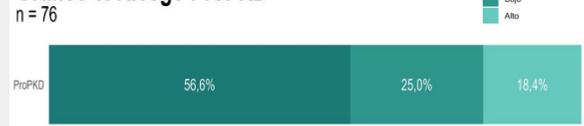


Gráfico 4. Novedad de variantes

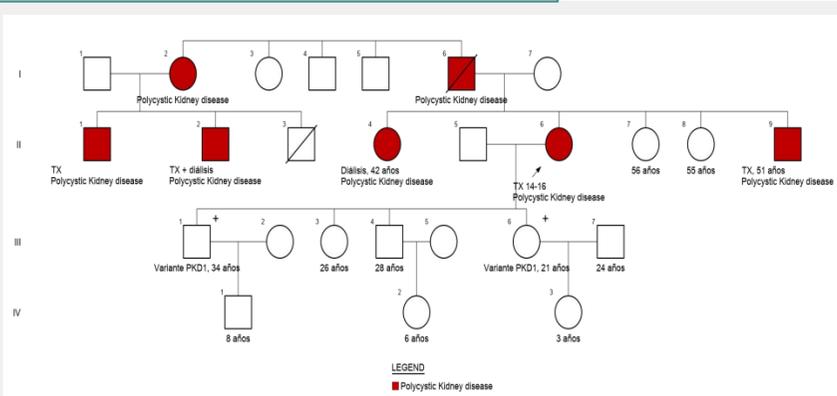


Gráfico 5. Riesgo ProPKD



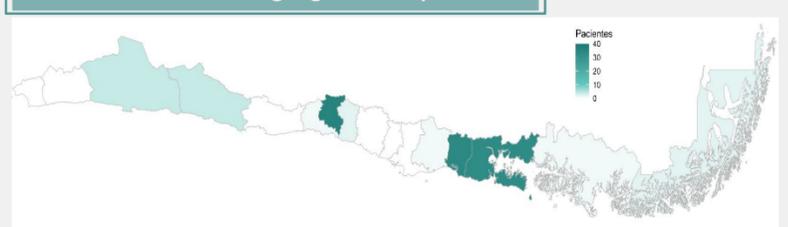
ProPKD (0–9 pts). Varón (1) + HTA <35 a (2) + ≥ 1 evento urológico <35 a (2) + genotipo [PKD1 truncante 4 / PKD1 no truncante 2 / PKD2 0]. **Bajo (0–3):** bajo riesgo; $\sim 19\%$ ERT a los 60 a. **Medio (4–6):** riesgo intermedio; $\sim 61\%$ ERT a los 60 a. **Alto (7–9):** alto riesgo; $\sim 92\%$ ERT a los 60 a.

Figura 1. Genealogía de familia PQD-2



Familia con variante truncante patogénica en PKD1 (exón 37: c.10907_10908delTG; p.Val3636Aspfs*85), nueva/no reportada. Caso índice con trasplante renal. Genealogía documentada desde 2014.

Gráfico 6. Distribución geográfica de pacientes



CONCLUSIÓN

El Registro ADPKD-Chile constituye una iniciativa pionera y estandarizada que permite:

(i) facilitar el tamizaje familiar y el diagnóstico oportuno; (ii) priorizar seguimiento y tratamiento según riesgo (ProPKD); (iii) generar evidencia local para guías clínicas y evaluar la implementación del diagnóstico genético; (iv) integrar a Chile en consorcios regionales y globales con datos de alta calidad.

La combinación de PCR-LR, NGS y Sanger ha optimizado el proceso de identificación de variantes patogénicas en PKD1 y PKD2, permitiendo una clasificación precisa de las variantes y una mejor estratificación del riesgo, lo que mejora el manejo clínico y la personalización del tratamiento en pacientes con ADPKD.

Financiamiento: FONDECYT de Iniciación 111-40242 (ANID), Desafío INNOVing (Ingeniería, Universidad Austral de Chile), y GEMINI FICR 18-77 y 22-13 del Gobierno Regional de Los Ríos.
Agradecimientos: Gracias a las personas con ADPKD y familias, nefrólogos y enfermeras por tiempo, información y apoyo clínico, muestras y datos.