

Conferencia

Papel del pediatra en la aplicación de la biología molecular a la clínica

M. GARCÍA FUENTES, D. GONZÁLEZ-LAMUÑO

Hospital "Valdecilla". Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. Santander.

En los últimos años asistimos a un importante progreso en la comprensión de las enfermedades hereditarias, que se produce de forma paralela a los avances realizados en el campo de la biología molecular en su aplicación a la genética. En un intento de coordinar a nivel internacional la actividad de distintos grupos de trabajo en este campo, a finales de los años 80 se gestó el proyecto "Genoma Humano" con el objetivo primordial de conseguir para principios del próximo milenio el secuenciado de los aproximadamente 50.000 genes que existen en el DNA humano. La reciente publicación de un mapa genético basado en la localización de 5.264 microsátelites que jalonan el inmenso territorio de 3.000 millones de bases que comprende el genoma humano, es una clara muestra del acelerado ritmo de trabajo con que se viene desarrollando el citado proyecto⁽¹⁾.

La delimitación de regiones cromosómicas mediante los citados marcadores del DNA, está haciendo posible la identificación de múltiples genes implicados en las enfermedades humanas. En la última actualización del catálogo sobre herencia mendeliana en el hombre de McKusick⁽²⁾, se recogen unos 6.000 *loci* diferentes, de los que cerca del 75% se asocian con un determinado fenotipo patológico. Se conocen por lo tanto al menos 4.500 genes determinantes de enfermedades en el hombre, que incluyen alteraciones que afectan a la síntesis de enzimas del metabolismo intermediario, proteínas implicadas en los procesos de coagulación y reparación de daños tisulares, hormonas peptídicas, proteínas implicadas en el sistema inmune, cadenas proteicas relacionadas con el colágeno, proteínas de transporte de pequeñas moléculas a través de membranas celulares, proteínas de membrana, etc.. En aquellas enfermedades en las que se ha caracterizado la alteración genética que las determina, es posible acceder al diagnóstico molecular a partir de unas

pocas células (incluso de una sola célula) procedente de cualquier parte del organismo. Mediante la reacción en cadena de la polimerasa podemos amplificar regiones concretas del DNA, y en dicho fragmento, a través de métodos perfectamente estandarizados y en muchos casos automatizados, investigar la existencia de la alteración genética causante de la enfermedad que se sospeche. El hecho de que cada célula somática del organismo contenga la misma información genética desde el momento de la concepción, hace posible el diagnóstico presintomático y prenatal que puede realizarse con una pequeña gota de sangre o una mínima cantidad de tejido proveniente de las vellosidades coriales. El desarrollo de las técnicas de análisis del DNA ha abierto asimismo las puertas a la terapia génica en sus distintas modalidades.

EL PEDIATRA ANTE LA NUEVA GENÉTICA

El conocimiento del genoma humano representa un gran avance científico, y va a condicionar nuevos enfoques en la comprensión del binomio salud/enfermedad, así como en las estrategias preventivas y de salud pública. En este contexto, el pediatra, con su conocimiento integral del niño, debería tener un especial protagonismo en el marco de la "revolución social" que, en opinión de algunos autores, va a representar la aplicación de los conocimientos derivados de la nueva genética molecular. Sin embargo, la posición actual del pediatra no es nada propicia para tomar dicho papel, con una formación en biología molecular en general muy limitada y una escasa vinculación asistencial con la patología metabólica de base hereditaria. Podría pensarse que la estrategia de las campañas de cribaje neonatal de las

metabolopatías desarrolladas durante las últimas décadas, hubieran alimentado en él una cierta inhibición ante esta patología, al no tener que preocuparse ni del diagnóstico, investigado de forma sistemática en todos los recién nacidos, ni del tratamiento que, en caso de ser necesario, será realizado por el especialista. Quizás puede haberle reforzado en dicha tendencia a inhibirse ante estas enfermedades, la posibilidad de que en un futuro este modelo de intervención basado en el *screening* neonatal podría extenderse a otras metabolopatías. Sin embargo, aunque técnicamente sea posible, es poco probable que se adopte esta estrategia de forma generalizada, entre otros motivos por la tendencia actual a plantear los actos médicos y las medidas preventivas en el marco de una ética no paternalista en la que se requiere el consentimiento responsable de los padres ante cualquier medida de este tipo.

Es evidente que en el futuro, los avances en biología molecular no van a liberar al pediatra de su necesaria intervención en la patología metabólico-hereditaria. Por el contrario, su implicación va a ser cada vez más necesaria para una correcta aplicación de los conocimientos y tecnología derivados de la nueva genética a los objetivos asistenciales y preventivos que corresponden a la pediatría⁽³⁾. Si bien el análisis molecular posee una gran potencialidad desde un punto de vista diagnóstico, cualquier dato aportado mediante dichas técnicas deberá ser valorado por el pediatra en el contexto global de cada caso. Debe, pues, desecharse el término sensacionalista de “medicina predictiva” que se ha asociado al diagnóstico molecular, ya que distintas variables en las posibles interconexiones a nivel genético y metabólico, condicionan la falta de correlación absoluta entre genotipo y fenotipo, y explican la incompleta relación causa-efecto que puede existir entre la alteración genética y la enfermedad. Los análisis moleculares son sin duda muy importantes para el diagnóstico de las enfermedades genéticas pero son un dato más en el contexto de una hipótesis diagnóstica que deberá ser verificada a través de investigaciones, cuya estrategia debe plantear el pediatra clínico siguiendo una lógica basada en la interpretación global de la situación del paciente y no exclusivamente a partir de los datos aportados por dichos análisis. En definitiva, es necesario reivindicar para la patología metabólica hereditaria el tradicional punto de partida de la praxis médica, según la cual hay que basarse siempre en una perspectiva global y clíni-

ca, y desde ella dirigirse hacia aspectos concretos, en este caso moleculares, aprovechando el enorme potencial de conocimientos y tecnología de que disponemos en la actualidad.

PAPEL DEL PEDIATRA EN LAS ENFERMEDADES DE LA INFANCIA DE BASE HEREDITARIA

La tecnología aplicada al análisis genético y molecular va a facilitar enormemente el diagnóstico de las enfermedades metabólico-hereditarias. Sin embargo, como ha sido comentado anteriormente, es poco probable que en un futuro dicha tecnología se utilice para el diagnóstico neonatal masivo de esta patología, por lo que su aplicación deberá ir precedida de la sospecha clínica de estas enfermedades. A este respecto, los pediatras en general, y particularmente los hospitalarios, deberán reconocer como sospechosas de enfermedad hereditaria-metabólica determinadas situaciones clínicas que pueden presentarse no sólo en el periodo neonatal sino también en edades posteriores⁽⁴⁾. La forma de presentación clínica de estas enfermedades es muy variada e inespecífica, teniendo un especial interés por la necesidad de una actuación urgente, las formas de presentación aguda en el periodo neonatal con síntomas generales graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Ante estas situaciones clínicas, es frecuente que el pediatra inicialmente las atribuya a otras causas (sepsis, deshidratación, etc.) retrasándose la sospecha diagnóstica de metabolopatía y perdiendo un tiempo que puede ser fundamental para el pronóstico del enfermo. Asimismo, el retraso en la sospecha diagnóstica de metabolopatía puede hacernos perder la posibilidad de realizar una toma de muestras biológicas cuyo análisis en la fase aguda podría aportar datos fundamentales para el diagnóstico del paciente⁽⁴⁾. El fallecimiento del enfermo sin sospecha diagnóstica excluye la posibilidad de practicar una necropsia con toma de muestras dirigida a descartar enfermedades metabólicas de base hereditaria mediante un estudio molecular, privando a la familia de un importante asesoramiento genético.

Frecuentemente la situación clínica que se plantea en una metabolopatía de presentación aguda es compleja y deberá solicitarse la colaboración urgente de especialistas pediátricos con experiencia en este campo. La analítica nece-

saría para apoyar el diagnóstico de una metabolopatía e instaurar las medidas terapéuticas iniciales⁽⁵⁾ debe poder realizarse en los laboratorios de bioquímica de cualquier hospital que atienda a niños. La colaboración de los laboratorios metabólicos de referencia es asimismo fundamental, pero la orientación de la analítica a realizar y la interpretación de los resultados que se obtengan, al igual que en el resto de la patología pediátrica, se deberá realizar tras una valoración clínica adecuada y una interpretación fisiopatológica de la situación del paciente.

Una vez superada la fase aguda, los pacientes con una enfermedad metabólica de base genética requieren un seguimiento en el que frecuentemente deben coordinarse las actuaciones de varios especialistas, siendo a menudo necesaria la colaboración de personal experto en dietética clínica del que lamentablemente se carece en la mayoría de los servicios pediátricos de nuestro país. Sin duda el seguimiento de estos pacientes no está solucionado a plena satisfacción y prueba de ello es la proliferación que se ha producido en los últimos años de asociaciones y fundaciones para la asistencia de niños afectados de metabolopatías. Sería deseable que la Administración, actualmente un tanto restrictiva, en las inversiones dirigidas a los servicios hospitalarios de pediatría, aportara los medios humanos y de infraestructura necesarios para que dicho seguimiento pudiera realizarse de forma adecuada.

PAPEL DEL PEDIATRA EN LA PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES DEL ADULTO CONDICIONADAS GENÉTICAMENTE

El pediatra viene asumiendo desde hace años, como tarea propia, la prevención de la patología del adulto desde la infancia. Algunas enfermedades del adulto vienen condicionadas por alteraciones monogénicas, como en el caso del enfisema hereditario por déficit de alfa1 antitripsina, aunque la mayoría de las mismas responden a una etiología multifactorial y se desarrollan por la incidencia de factores ambientales sobre una base genética. Según un amplio estudio poblacional⁽⁶⁾, aproximadamente 5 de cada 100 recién nacidos presentan rasgos genéticos de enfermedades multifactoriales a cuya identificación se va a poder acceder cada vez con mayor facilidad gracias a las técnicas de análisis

molecular, y cuyo conocimiento podría ser de gran interés para la identificación del riesgo real de un determinado individuo a padecer dichas enfermedades.

En la infancia la prevención de las enfermedades multifactoriales de aparición en la edad adulta, se realiza actuando sobre los factores ambientales determinantes de la misma. En este sentido, en relación a la enfermedad cardiovascular, ejemplo de enfermedad multifactorial de elevada prevalencia, desde la pediatría se vienen planteando acciones dirigidas a propiciar un estilo de vida saludable en relación a los hábitos alimentarios, actividad física, prevención del tabaquismo, etc. Estas recomendaciones son indudablemente beneficiosas para la población general, pero probablemente insuficientes para ese 2-3% de niños predispuestos genéticamente a desarrollar una aterosclerosis precoz⁽⁷⁾. A este respecto, se recomienda un control analítico y dietético más estricto en aquellos niños con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz o hipercolesterolemia⁽⁸⁾. Sin embargo y como argumentábamos en un reciente artículo⁽⁹⁾, estos datos probablemente sean insuficientes para determinar el riesgo real de un niño a padecer enfermedad cardiovascular.

Actualmente es posible determinar desde la infancia la predisposición a padecer ciertas enfermedades de aparición en la edad adulta, y en un próximo futuro estas posibilidades se van a ver ampliadas gracias a los avances en el conocimiento del genoma humano y al desarrollo de la tecnología que nos permite acceder al mismo. Dichas técnicas están incuestionablemente indicadas en aquellos niños que, por sus antecedentes familiares o por el padecimiento de determinadas enfermedades, presentan una predisposición a padecer ciertas patologías en la edad adulta. En esta situación se encuentran los niños diabéticos y los que presentan insuficiencia renal crónica⁽¹⁰⁾. Como consecuencia de dichas enfermedades, estos pacientes están predispuestos a desarrollar lesiones precoces de aterosclerosis por lo que resultaría conveniente la caracterización real de dicho riesgo a través de la determinación de los marcadores genéticos correspondientes. Sin duda dicha determinación debe realizarse también en aquellos niños con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz y/o hipercolesterolemia. Es muy probable que en el momento actual estén siendo controlados en distintas consultas de forma innecesaria, niños que a pesar de sus antecedentes no están

predispuestos a padecer patología cardiovascular y por otra parte es, asimismo, posible que otros niños, con un riesgo real no sean controlados con el necesario rigor por no haberse documentado convenientemente la predisposición genética que presentan. La necesidad de investigar marcadores genéticos, que hemos ejemplarizado en los grupos de riesgo antes mencionados en relación con la enfermedad cardiovascular, podría también aplicarse a otros grupos de niños predispuestos a presentar otras enfermedades de la edad adulta.

Como hemos expuesto, el *screening* genético permite realizar acciones preventivas dirigidas según las necesidades reales del individuo que las va a recibir, evitando actuaciones innecesarias y centrándose en el control de aquellos individuos que realmente lo requieren. Sin embargo, aunque la identificación de rasgos genéticos indicativos de una predisposición a enfermar en grupos de riesgo es incuestionable, su determinación en población sana plantea dudas. Una clara demostración de las ventajas y de los problemas que dicha intervención puede originar quedó patente en el *screening* neonatal de la deficiencia en alfa1 antitripsina (déficit enzimático que predispone a padecer enfisema en la edad adulta) realizado en Suecia por Sveger en los años 1972-74⁽¹¹⁾. Mediante dicho *screening* realizado en 200.000 recién nacidos fueron detectados más de un centenar de niños con déficit de alfa1 antitripsina. La información a los padres del déficit enzimático de sus hijos y de la especial acción nociva en los mismos del humo del tabaco, hizo posible la adopción de medidas preventivas orientadas a evitar el grave enfisema, que de otra forma se desarrollaría en estos individuos, a partir de la tercera década de la vida. Qué duda cabe que la experiencia de Sveger es un magnífico ejemplo de las posibilidades de realizar una prevención adaptativa a partir de este tipo de intervenciones. Por otro lado, la reciente aceptación del procedimiento por parte de los jóvenes que se vieron beneficiados en su época neonatal por dicha intervención es una clara muestra de los aspectos positivos del mismo⁽¹²⁾. Sin embargo, y a pesar de la intencionalidad preventiva que perseguía, el *screening* de la deficiencia en alfa1 antitripsina de Sveger hubo de suspenderse a los pocos meses de su inicio por la sobrecarga psicológica y la ansiedad que representó para los padres conocer que sus hijos tenían un rasgo genético que les disponía a padecer en el futuro una enfermedad⁽¹³⁾. Nuestra expe-

riencia en un *screening* neonatal de la misma enfermedad⁽¹⁴⁾ nos aportó elementos de juicio que nos inducen a suponer que probablemente la repercusión psicológica en los padres pudiera haber sido evitada o aminorada, si los pediatras de asistencia primaria hubieran tenido una mayor implicación en la realización del programa. En cualquier caso, esta suposición no es más que una hipótesis que requeriría ser comprobada, aunque *a priori* parece razonable reconocer el papel fundamental del pediatra de familia en este tipo de intervenciones.

Probablemente el aspecto más importante a tener en cuenta en el supuesto de un *screening* en niños sanos para la detección de rasgos genéticos de predisposición a enfermar, es la comprensión, por parte de los padres, de que el poseer una determinada característica genética no significa estar enfermo ni que necesariamente se vaya a enfermar. Esto no es fácil de asimilar teniendo en cuenta el aluvión de mensajes sensacionalistas emitidos por la prensa acerca de la supuesta "medicina predictiva" con la que gustan calificar la genética molecular. Sin embargo, es fundamental y prioritario que los padres lo entiendan, porque de otra forma los posibles beneficios que se pudieran obtener con este tipo de intervención no compensarían el daño que podemos ocasionar a un niño en el desarrollo de su personalidad, creándole una falsa sensación de enfermedad. Para que esta premisa se cumpla, queda lógicamente descartada la posibilidad de realizar estas intervenciones de forma masiva a través de las gotas de sangre del *screening* neonatal de las metabolopatías, siendo necesario que los padres acepten el procedimiento previa entrevista con el pediatra, exposición objetiva de las ventajas para el niño y aclaración de las posibles dudas que se puedan plantear.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es que el pediatra asuma su responsabilidad en el seguimiento de los niños en los que se demuestre determinado rasgo genético. Es importante no perder de vista que estamos realizando una intervención preventiva en un niño sano, que va a seguir siéndolo independientemente del resultado que se obtenga, siendo necesario por lo tanto "desmedicalizar" en lo posible la situación que se genere. En este sentido, el pediatra, con las consultas y asesoramientos que sean necesarios, deberá asumir el seguimiento del paciente, supervisando en su caso la adopción de las medidas necesarias, vigilando la aparición de posibles alteraciones, etc., y todo ello en

un ambiente distendido que debe existir siempre en una consulta de pediatría, sobre todo cuando en ella atendemos a un niño sano al que ayudamos a adaptarse al entorno basándonos en su constitución genética.

Realmente, con las consideraciones anteriores en absoluto agotamos el tema acerca de la problemática que plantearía un *screening* de rasgos genéticos en niños sanos, pero sí consideramos que a través de ellas queda patente que se trata de un tipo de intervención compleja que requiere estudio, tiempo, dedicación y compromiso por parte del pediatra, sobre el que necesariamente debería pivotar cualquier actuación en este sentido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dip C, Faure S, Fizames C, Samson D, Drouot N, Vignal A, Milla-seau P, Marc S, Hazan J, Seboun E, Lathrop M, Gyapay G, Morissette J, Weissenbach J. A comprehensive genetic map of the human genome based on 5,664 microsatellites. *Nature* 1996; **380**: 152-154.
2. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1994 (11ª edición).
3. Ballabriga A. Hacia una Nueva Pediatría. VIII Memorial Guillermo Arce. *Bol Pediatr* 1995; **36**: 63-73.
4. Beaudet AL, Scriver CHR, Sly WS, Valle D. Genetics, biochemistry and molecular basis of variant human phenotypes. En *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases*. CHR Sciver, AL Beaudet, WS Sly, D Valle (Ed.). Mc Graw-Hill 1995. Páginas 53-118.
5. Pampols T. Principios de reconocimiento clínico de las enfermedades metabólicas hereditarias. En "Del cromosoma al gen ". Pampols T (ed). Institut d'Edicions de la Diputació de Barcelona. Barcelona 1995. Págs. 180-184.
6. Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB. Genetic Disorders in children and young adults: a population study. *Am J Human Genet* 1988; **42**: 677-693.
7. Sanjurjo P. Importancia del Pediatra en la prevención de la Enfermedad Cardiovascular. *An Esp Pediatr* 1997; (Supl. 102): 55-58.
8. National Cholesterol Education Program (NCEP). Highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; **89**: 495-501.
9. García-Fuentes M, González-Lamuño D, Lozano MJ. Condicionantes genéticos del riesgo cardiovascular. *An Esp Pediatr* 1997; **46**: 3-7.
10. García-Fuentes M, Málaga , Sanjurjo P. Dislipidemia y riesgo cardiovascular en niños con insuficiencia renal crónica. Actualidad Nutricional, nº 19. Departamento de Información Médica. Milupa. Madrid. 1994. Págs. 41-46.
11. Sveger T. Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200.000 infants. *N Engl J Med* 1976; **294**: 1316-1321.
12. Sveger T, Thelin T, McNeil TF. Young adults with a1-antitrypsin deficiency identified neonatally; their health, knowledge about and adaptation to the high risk condition. *Acta Paediatr* 1997; **86**: 37-40.
13. McNeil TF, Sveger T, Thelin T. Psychosocial effects of screening for somatic risk: The Swedish alpha-1-antitrypsin experience. *Thorax* 1988; **43**: 505-507.
14. García-Fuentes M, Madrigal V, Alonso J, Lozano MJ, Alvarez-Granda JL. Screening for alpha-1-antitrypsin deficiency in newborn infants in Spain. *Pediatric Research* 1990; **28**: 300 (abstract).