

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Sumario

Editorial	
La pediatría en el marco de la ciencia V. Martínez Suárez	501
Temas de Formación Continuada	
Consulta de genética clínica y diagnóstico genético prenatal S. García-Miñaur	507
Nuevas metodologías en el estudio de las enfermedades genéticas y sus indicaciones G. Palacios Verdú, L. A. Pérez Jurado	515
Semiología de las malformaciones y deformaciones craneofaciales F. J. Ramos Fuentes, M. Ramos Cáceres, M. P. Ribate Molina	529
Protocolo de seguimiento del Síndrome de Down J. Lirio Casero, J. García Pérez	539
Una visión general sobre las enfermedades raras D. González-Lamuño Leguina	550
Regreso a las Bases	
Genética básica para el pediatra I. Arroyo Carrera	564
El Rincón del Residente	
Imagen en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico Niña con lesiones en extremidades de los dedos S. Rodríguez López, F. M. Bermúdez Torres, C. Aragón Fernández	571
A Hombros de Gigantes +Pediatr@ D. Gómez Andrés	574
De Interés Especial	
Consenso sobre el uso de melatonina en niños y adolescentes con dificultades para iniciar el sueño G. Pin Arboledas, M. Merino Andreu, T. de la Calle Cabrera, M.I. Hidalgo Vicario, P.J. Rodríguez Hernández, V. Soto Insluga, J.A. Madrid Pérez	577
Noticias	586



Pediatría Integral

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Consejo editorial

Director Fundador

Dr. J. del Pozo Machuca

Directora Ejecutiva

Dra. M.I. Hidalgo Vicario

Subdirectores Ejecutivos

Dr. J. de la Flor i Brú
Dr. J.C. Silva Rico

Junta directiva de la SEPEAP

Presidente de Honor

† Dr. F. Prandi Farras

Presidente de Honor

Dr. J. del Pozo Machuca

Presidente

Dr. V. Martínez Suárez

Vicepresidente

Dr. J. Pellegrini Belinchón

Secretario

Dr. J. Carlos Silva Rico

Tesorero

Dr. L. Sánchez Santos

Vocales

Dra. M.E. Benítez Rabagliati

Dr. C. Coronel Rodríguez

Dr. J. García Pérez

Dr. F. García-Sala Viguer

Dra. A.M. Rodríguez Fernández

Jefe de Redacción

Dr. J. Pozo Román

Secretaría Técnica

J. Geijo Martínez

Consultoría Docente

Prof. J. Brines Solares
Sección de Educación Pediátrica de la AEP

Prof. M. Crespo Hernández
Comisión Nacional de Especialidades

Dr. F. Malmierca Sánchez
Expresidente de la SEPEAP

Prof. M. Moya Benavent
Comisión Nacional de Especialidades

Consejo de Redacción

Vocales Regionales. Pediatría Extrahospitalaria

Dr. J. García Palomeque
S. Andalucía Occidental y Extremadura

Dr. V. Bolívar Galiano
S. Andalucía Oriental

Dra. M. Á. Learte Álvarez
S. Aragón, La Rioja y Soria

Dr. J. Pellegrini Belinchón
S. Asturias, Cantabria y Castilla-León

Dra. A. Cansino Campuzano
S. Canaria, sección Las Palmas

Dr. A. Hernández Hernández
S. Canaria, sección Tenerife

Dr. J.L. Grau Olivé
S. Castilla-La Mancha

Dr. J. de la Flor Bru
S. Cataluña

Dr. M. Sanpedro Campos
S. Galicia

Dr. P. Ruiz Lázaro
S. Madrid

Dr. A. Iofrío de Arce
S. Murcia

Dr. R. Pelach Pániker
S. Navarra

Dr. F. García-Sala Viguer
S. Comunidad Valenciana

Asesoría Docente

Prof. J. Álvarez Guisasola
Valladolid

Prof. J. Ardura Fernández
Valladolid

Prof. J. Argemí Renom
Sabadell

Prof. A. Blanco Quirós
Valladolid

Prof. E. Borrajo Guadarrama
Murcia

Prof. J. Brines Solares
Valencia

Prof. M. Bueno Sánchez
Zaragoza

Prof. J.J. Cardesa García
Badajoz

Prof. E. Casado de Frías
Madrid

Prof. M. Casanova Bellido
Cádiz

Prof. M. Castro Gago
Santiago

Prof. M. Crespo Hernández
Oviedo

Prof. M. Cruz Hernández
Barcelona

Prof. A. Delgado Rubio
Madrid

Prof. E. Doménech Martínez
Tenerife

Prof. G. Galdó Muñoz
Granada

Prof. M. García Fuentes
Santander

Prof. J. González Hachero
Sevilla

Prof. M. Hernández Rodríguez
Madrid

Prof. R. Jiménez González
Barcelona

Prof. S. Málaga Guerrero
Oviedo

Prof. A. Martínez Valverde
Málaga

Prof. J.A. Molina Font
Granada

Prof. L. Morales Fochs
Barcelona

Prof. M. Moya Benavent
Alicante

Prof. J. Peña Guitián
Santiago

Prof. J. Pérez González
Zaragoza

Prof. M. Pombo Arias
Santiago

Prof. J. Quero Jiménez
Madrid

Prof. V. Salazar Alonso-Villalobos
Salamanca

Prof. R. Tojo Sierra
Santiago

Prof. A. Valls Sánchez de Puerta
Sevilla



En portada

El ADN es el código genético universal, presenta una estructura espacial en forma de doble hélice con las dos hebras unidas por medio de enlaces químicos. Los cromosomas son las estructuras del núcleo celular donde se encuentra condensado la gran mayoría del ADN, en ellos reside la información genética que se transmite de generación en generación.

Grupos de Trabajo de la SEPEAP

Actualizaciones Bibliográficas

Dr. J. López Ávila (Coordinador)
Hospital Universitario de Salamanca
Dra. T. de la Calle Cabrera
Hospital Universitario de Salamanca
Dr. A. Martín Ruano
Centro de Salud San Bernardo Oeste. Salamanca
Dr. G. de la Fuente Echevarría
Centro de Salud Periurbana Norte. Salamanca
Dr. J. Sánchez Granados
Hospital Universitario de Salamanca
Dra. S. de Pedro del Valle
Hospital Universitario de Salamanca

Asma y Alergia

Dr. J. Pellegrini Belinchón (Coordinador)
Centro de Salud de Pizarrales. Salamanca
Dra. S. de Arriba Méndez
Hospital Clínico Universitario. Salamanca
Dr. S. García de la Rubia
Centro de Salud Infante. Murcia
Dr. J. Martín Ruano
Centro de Santa Marta. Salamanca
Dra. C. Ortega Casanueva
Hospital Quirón San José. Madrid
Dra. T. Sánchez Vélez
Hospital Clínico Universitario. Salamanca

Docencia y MIR

Dr. J. Pellegrini Belinchón (Coordinador)
Centro de Salud de Pizarrales. Salamanca
Dra. O. González Calderón
Centro de Salud de Béjar. Salamanca
Dra. M.C. Sánchez Jiménez
Centro de Salud de Ciudad Rodrigo. Salamanca
Dra. T. de la Calle Cabrera
Centro de Salud Tamames. Salamanca
Dra. M. Pérez Martín
Hospital Infantil del Niño Jesús. Madrid
Dr. J.M. Garrido Pedraz
Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Educación para la Salud y Promoción del Desarrollo Psicoemocional

Dr. P.J. Ruiz Lázaro (Coordinador)
Centro de Salud Manuel Merino. Alcalá de Henares. Madrid
Dra. A.M. Rodríguez Fernández
Pediatra de Atención Primaria. Murcia
Dr. P.M. Ruiz Lázaro
Hospital Universitario de Zaragoza
Dra. I. Miguel Mitre
Centro de Salud Los Realejos. Santa Cruz de Tenerife
Dra. A. Pozo Rodríguez
Centro de Salud Luis Vives Alcalá de Henares. Madrid
Dra. A. Carrasco Torres
Centro de Salud de Galapagar. Madrid

Investigación y Calidad

Dr. V. Martínez Suárez (Coordinador)
Centro de Salud El Llano. Gijón
Dr. R. Espino Aguilar
Hospital Universitario Virgen del Valme. Sevilla
Dr. S. García de la Rubia
Centro de Salud La Alberca. Murcia
Dr. R. Pelach Pániker
Centro de Salud de Barañain II. Pamplona

Dr. C. Redondo Figueroa
Centro de Salud Vargas. Santander
Dr. M. Sampedro Campos
Centro de Salud Novoa Santos. Orense
Dra. E. Benítez Rabagliati
Centro de Salud Doctoral-Vecindario. La Palma de Gran Canaria.
Dr. A. Hernández Hernández
Centro de Salud Tacoronte. Tenerife

Nutrición y Patología Gastrointestinal

Dr. C. Coronel Rodríguez (Coordinador)
Centro de Salud Amante Laffon. Sevilla
Dr. A. Hernández Hernández
Centro de Salud de Tacoronte. Tenerife
Dr. S. Campuzano Martín
Centro de Salud Moaña. Pontevedra
Dr. A. Rodríguez Nuñez
Hospital Clínico Universitario de Santiago
Dr. J.A. Pérez Quintero
Centro de Salud Pino Montano. Sevilla
Dra. A. Rubio Álvarez
Centro de Salud Covadonga. Torrelavega. Cantabria
Dra. V. Etayo Etayo
Centro de Salud Tafalla. Navarra
Dra. M. Mata Jorge
Centro de Salud Valladolid Rural I. Valladolid
Dr. J. Reyes Andrade
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

Pediatría Social

Dr. J. García Pérez (Coordinador)
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid
Dra. A.R. Sánchez V
Centro de Salud "El Ejido". Almería
Dra. V. Carranza
Instituto Hispalense de Pediatría y Centro de Acogida Luis Toribio de Velasco. Sevilla
Dr. L. Martín Álvarez
Pediatra de Atención Primaria. Madrid
Dr. J. Martínez Pérez
Centro Médico MESANA. Madrid
Dra. M. Riquelme Pérez
Centro de Salud La Chopera. Alcobendas. Madrid
Dra. E. Carceller Ortega
Hospital Infanta Elena. Madrid
Dra. A.I. Jiménez Ortega
Hospital Infanta Elena. Madrid

Simulación

Dr. L. Sánchez Santos (Coordinador)
Fundación Pública Urgencias Sanitarias de Galicia 061
Dr. A. Iglesias Vázquez
Fundación Pública Urgencias Sanitarias de Galicia 061
Dr. A. Rodríguez Núñez
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Dr. A. Casal Sánchez
Fundación Pública Urgencias Sanitarias de Galicia 061
Dra. E. Cid Fernández
Centro de Salud de Baixo Miño. Pontevedra
Dra. E. Civantos Fuentes
Hospital Universitario de Tenerife
Dra. A. Concheiro Guisán
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
Dr. J.A. Couceiro Gianzo
Complejo Hospitalario de Pontevedra
Dra. M.J. de Castro
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

Dr. M. Fernández Sanmartín
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Dr. M. Fonte
Instituto Nacional de Emergencia Médica de Portugal
Dr. J. Luaces González
Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol
Dr. J. Martínez Suárez
Hospital Central de Asturias
Dra. P. Meseguer Yebra
Centro de Salud de Trazo. Tordoya. A Coruña
Dr. J. Domingo Moure González
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Dr. M. Muñiz Fontán
Complejo Hospitalario Universitario de Ourense
Dr. I. Oulego Erroz
Hospital de León
Dr. M. Pumarada Prieta
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

Sueño

Dr. G. Pin Arboledas (Asesor)
Unidad del sueño del Hospital Quirón de Valencia
Dra. M.I. Hidalgo Vicario (Coordinadora)
Centro de Salud Barrio del Pilar. Madrid
Dra. C. Ferrández Gomáriz (Coordinadora)
Centro de Salud La Laguna-Geneto. Tenerife
Dra. A. Lluch Roselló
Centro de Salud Ingeniero Joaquín Benlloch. Valencia
Dra. R. Mínguez Verdejo
Centro de Salud de Algemesí. Valencia
Dra. T. de la Calle Cabrera
Centro de Salud Tamames. Salamanca
Dr. M. San Pedro Campos
Centro de Salud Novoa Santos. Orense

Técnicas Diagnósticas en Atención Primaria

Dr. J. de la Flor i Brú (Coordinador)
ABS-1 Sant Vicenç dels Horts. ICS. Barcelona
Dra. M.E. Benítez Rabagliati
Centro de Salud de El Doctoral-Vecindario. La Palma de Gran Canaria
Dr. G. Cabrera Roca
Las Palmas de Gran Canaria
Dr. S. García-Tornel Florensa
Hospital Universitari Sant Joan de Deu. Barcelona
Dr. J. Marés i Bermúdez
Institut pediàtric Marés-Riera. Blanes. Girona
Dra. I. Osiniri Kippes
Pediatra de Atención Primaria. Figueres
Dra. M. Ridao i Redondo
ABS-1 Sant Vicenç dels Horts. ICS. Barcelona

TDAH

Dra. M.I. Hidalgo Vicario (Coordinadora)
Centro de Salud Barrio del Pilar. Madrid
Dr. P.J. Rodríguez Hernández
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife
Dr. L. Sánchez Santos
Centro de Salud de Arzúa. A Coruña
Dr. P.J. Ruiz Lázaro
Centro de Salud Manuel Merino. Alcalá de Henares
Dr. J. Casas Rivero
Hospital La Paz. Madrid
Dr. M.A. Fernández Fernández
Hospital del Valme. Sevilla

PEDIATRÍA INTEGRAL (Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria) es el órgano de Expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica artículos en castellano que cubren revisiones clínicas y experimentales en el campo de la Pediatría, incluyendo aspectos bioquímicos, fisiológicos y preventivos. Acepta contribuciones de todo el mundo bajo la condición de haber sido solicitadas por el Comité Ejecutivo de la revista y de no haber sido publicadas previamente ni enviadas a otra revista para consideración. PEDIATRÍA INTEGRAL acepta artículos de revisión (bajo la forma de estado del arte o tópicos de importancia clínica que repasan la bibliografía internacional más relevante), comunicaciones cortas (incluidas en la sección de información) y cartas al director (como fórum para comentarios y discusiones acerca de la línea editorial de la publicación).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica 10 números al año, y cada volumen se complementa con dos suplementos del programa integrado (casos clínicos, preguntas y respuestas comentadas) y un número extraordinario con las actividades científicas del Congreso Anual de la SEPEAP.

PEDIATRÍA INTEGRAL se distribuye entre los pediatras de España directamente. SWETS es la Agencia Internacional de Suscripción elegida por la revista para su distribución mundial fuera de este área.

© Reservados todos los derechos. Absolutamente todo el contenido de PEDIATRÍA INTEGRAL (incluyendo título, cabecera, mancha, maquetación, idea, creación) está protegido por las leyes vigentes referidas a los derechos de propiedad intelectual.

Todos los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL están protegidos por el Copyright, que cubre los derechos exclusivos de reproducción y distribución de los mismos. Los derechos de autor y copia (Copyright) pertenecen a PEDIATRÍA INTEGRAL conforme lo establecido en la Convención de Berna y la Convención Internacional del Copyright. Todos los derechos reservados. Además de lo establecido específicamente por las leyes nacionales de derechos de autor y copia,

ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida de forma alguna sin el permiso escrito y previo de los editores titulares del Copyright. Este permiso no es requerido para copias de resúmenes o abstracts, siempre que se cite la referencia completa. El fotocopiado múltiple de los contenidos siempre es ilegal y es perseguido por ley.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 534 bis del Código Penal vigente en España, podrán ser castigados con penas de multa y privación de libertad quienes reprodujeran o plagiaran, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica fijada en cualquier tipo de soporte sin la preceptiva autorización.

La autorización para fotocopiar artículos para uso interno o personal será obtenida de la Dirección de PEDIATRÍA INTEGRAL. Para librerías y otros usuarios el permiso de fotocopiado será obtenido de Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service o sus Agentes (en España, CEDRO, número de asociado: E00464), mediante el pago por artículo. El consentimiento para fotocopiado será otorgado con la condición de quien copia pague directamente al centro la cantidad estimada por copia. Este consentimiento no será válido para otras formas de fotocopiado o reproducción como distribución general, reventa, propósitos promocionales y publicitarios o para creación de nuevos trabajos colectivos, en cuyos casos deberá ser gestionado el permiso directamente con los propietarios de PEDIATRÍA INTEGRAL (SEPEAP). ISI Tear Sheet Service está autorizada por la revista para facilitar copias de artículos sólo para uso privado.

Los contenidos de PEDIATRÍA INTEGRAL pueden ser obtenidos electrónicamente a través del Website de la SEPEAP (www.sepeap.org).

Los editores no podrán ser tenidos por responsables de los posibles errores aparecidos en la publicación ni tampoco de las consecuencias que pudieran aparecer por el uso de la información contenida en esta revista. Los autores y editores realizan un importante esfuerzo para asegurar que la selección de fármacos y sus dosis en los textos están en concordancia con la práctica y recomendaciones actuales en el tiempo de publicación.

No obstante, dadas ciertas circunstancias, como los continuos avances en la investigación, cambios en las leyes y regulaciones nacionales y el constante flujo de información relativa a la terapéutica farmacológica y reacciones de fármacos, los lectores deben comprobar por sí mismos, en la información contenida en cada fármaco, que no se hayan producido cambios en las indicaciones y dosis, o añadido precauciones y avisos importantes. Algo que es particularmente importante cuando el agente recomendado es un fármaco nuevo o de uso infrecuente.

La inclusión de anuncios en PEDIATRÍA INTEGRAL no supone de ninguna forma un respaldo o aprobación de los productos promocionales por parte de los editores de la revista o sociedades miembros, del cuerpo editorial y la demostración de la calidad o ventajas de los productos anunciados son de la exclusiva responsabilidad de los anunciantes.

El uso de nombres de descripción general, nombres comerciales, nombres registrados... en PEDIATRÍA INTEGRAL, incluso si no están específicamente identificados, no implica que esos nombres no estén protegidos por leyes o regulaciones. El uso de nombres comerciales en la revista tiene propósitos exclusivos de identificación y no implican ningún tipo de reconocimiento por parte de la publicación o sus editores.

Las recomendaciones, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos de PEDIATRÍA INTEGRAL son realizadas exclusivamente por los autores, de forma que los editores declinan cualquier responsabilidad legal o profesional en esta materia.

Los autores de los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL se comprometen, por escrito, al enviar los manuscritos, a que son originales y no han sido publicados con anterioridad. Por esta razón, los editores no se hacen responsables del incumplimiento de las leyes de propiedad intelectual por cualesquiera de los autores.

PEDIATRÍA INTEGRAL está impresa en papel libre de ácido. La política de los editores es utilizar siempre este papel, siguiendo los estándares ISO/DIS/9706, fabricado con pulpa libre de cloro procedente de bosques mantenidos.



Actividad Acreditada por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid, integrada en el Sistema de Acreditación de la Formación Continuada de los Profesionales Sanitarios de carácter único para todo el Sistema Nacional de Salud.

Visite la web oficial de la Sociedad: www.sepeap.org, allí encontrará:

- Información actualizada
- Boletín de inscripción a la SEPEAP (gratuito para los MIR de pediatría: los años de residencia más uno)
- Normas de publicación
- Cuestionario on-line para la obtención de créditos

También puede consultar la revista en su edición electrónica: www.pediatriaintegral.es



Edita

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

Secretaría de redacción

Javier Geijo Martínez
secretaria@pediatriaintegral.es

I.S.S.N. 1135-4542
SVP: 188-R-CM
Depósito Legal M-13628-1995

Continuing Education Program in Community Pediatrics

Summary

Editorial

Pediatrics in the context of science 501
V. Martínez Suárez

Topics on Continuous Training in Paediatrics

Clinical genetics consultation and prenatal genetic diagnosis 507
S. García-Miñaur

New methodologies in the study of genetic diseases and their indications 515
G. Palacios Verdú, L. A. Pérez Jurado

Semiology of craniofacial malformations and deformations 529
F. J. Ramos Fuentes, M. Ramos Cáceres, M. P. Ribate Molina

Monitoring protocol of Down Syndrome 539
J. Lirio Casero, J. García Pérez

An overview about rare diseases 550
D. González-Lamuño Leguina

Return to the Fundamentals

Basic genetics for the pediatrician 564
I. Arroyo Carrera

The Resident's Corner

Images in Clinical Pediatrics. Make your diagnosis

Little girl with injuries to extremities of the fingers 571
S. Rodríguez López, F. M. Bermúdez Torres, C. Aragón Fernández

On the Shoulders of Giants

+Pediátri@ 574
D. Gómez Andrés

Of Special Interest

Consensus document on the clinical use of melatonin in children and adolescents with sleep-onset insomnia

G. Pin Arboledas, M. Merino Andreu, T. de la Calle Cabrera, M.I. Hidalgo Vicario, P.J. Rodríguez Hernández, V. Soto Insuga, J.A. Madrid Pérez 577

News 586

28

Congreso Nacional de Pediatria Extrahospitalaria y Atención Primaria- SEPEAP

23 al 25 de Octubre de 2014

Valencia



SVP
Sociedad
Valenciana
de Pediatría

Secretaría: GRUPO PACÍFICO
Marià Cubí, 4 • 08006 Barcelona
Tel: 932 388 777 • Fax: 932 387 488
E-mail: congresosepeap@pacifico-meetings.com

www.sepeap.org



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



V. Martínez Suárez

Centro de Salud El Llano. Gijón

“ Nos sobran razones para que tengamos la investigación, junto al trabajo asistencial y la docencia, como parte principal de nuestros objetivos profesionales ”

Editorial

LA PEDIATRÍA EN EL MARCO DE LA CIENCIA

En su libro *“La Ciencia. Su método y su filosofía”*, escribe Mario Bunge que la verificación experimental descarta como criterio de verdad el principio de autoridad, la valoración subjetiva, la conveniencia y el dogma⁽¹⁾. En medicina, dice, como en cualquier otra rama del saber, la Ciencia nos permite asomarnos a la verdad, aproximarnos a la realidad de las cosas. Esta idea de Bunge nos sirve como punto de partida para exponer algunas reflexiones sobre el camino seguido por la Pediatría en ese aproximarse a la verdad científica, en ese asomarse cotidianamente a la realidad del niño en busca, según palabras de Karl Popper, de un mundo mejor⁽²⁾.

Los ingredientes que hacen la medicina

Históricamente, se ha considerado la medicina como una mezcla de tres ingredientes prácticos: ciencia, técnica y arte, cada uno con sus propios riesgos o desviaciones. El *componente artístico* se genera en la experiencia profesional de cada uno. Es el factor individual y humano, en el que se pueden incluir diferentes elementos, según la perspectiva desde la que se analice; así, el conocimiento intuitivo, la pericia y el denominado “ojo clínico” es, digamos, el factor arbitrario de la práctica clínica y que por tanto, es fuente de incertidumbre en las observaciones, percepciones y estilos

de practicar la medicina. Y es fuente de variabilidad, incluida la variabilidad perversa, que existe por desconocimiento y por falta de aptitud profesional.

Ya según este planteamiento clásico, se acepta que la medicina es Ciencia solo desde una de sus facetas, siendo fácil reconocer un desfase entre lo que se sabe gracias al método científico y lo que efectivamente aplicamos en el ejercicio de la medicina. Además de la *variabilidad en la práctica clínica*⁽³⁻⁵⁾, las razones que explican esta situación son múltiples y complejas. Entre ellas, existen unas de carácter histórico, ya que la medicina es una actividad mucho más antigua que la ciencia: la ciencia tiene 300 años, la Medicina aparece en los albores de la humanidad. Sumado a ello, la actual organización social está sustentada en el crecimiento económico y demanda un consumo “cuanto más intenso mejor”, lo que favorece que grupos industriales e instituciones profesionales promuevan la introducción de técnicas, procedimientos e intervenciones insuficientemente probados en su utilidad y seguridad (Fig. 1).

Resulta claro, por tanto, que no toda nuestra práctica se basa en conocimientos científicos. En este sentido, son pocos los estudios que se han diseñado para evaluar en

revistas de gran difusión, como: los *Annals of Internal Medicine*, el *British Medical Journal* o, en nuestro país, *Medicina Clínica*. El análisis estadístico es la herramienta fundamental en sus métodos de trabajo.

3. No podemos olvidar el gran desarrollo que se ha producido en las dos últimas décadas, en cuanto a las *fuentes de documentación científica*. Su relevancia es fácil de entender: cada año se publican más de dos millones de artículos médicos en más de 20.000 revistas (200 revistas solo en España) y se ha calculado que para mantener una especialidad al día es necesario leer 20 artículos durante sus 365 días. Esta sobrecarga de información circula, fundamentalmente, a través de bases bibliográficas informatizadas, de las cuales el *Índice Médico Español* es la más importante en nuestro idioma y el *Medline* –que ha sustituido al *Index Medicus* y ofrece más de 15 millones de citas bibliográficas de 6.000 revistas biomédicas de alta calidad, 5.426 en texto completo y 827 en acceso libre– la más potente a nivel mundial⁽¹⁶⁾.
4. El último paradigma en la aproximación de la medicina a la ciencia, es la denominada *Medicina Basada en la Evidencia* (MBE) o medicina basada en pruebas, que representa una nueva metodología desarrollada a finales de los años 80 y principios de los 90 en las Universidades de Oxford y McMaster de Canadá, y que en 1995 –y haciendo fortuna–, Brian Haynes definió como el uso consciente, juicioso y explícito de la “mejor evidencia” o información científica obtenida mediante investigación para la toma de decisiones, respecto a la atención médica de individuos y poblaciones. Tiene un valor indudable, pero no es un modelo científico, sino un modelo de gestión y uso de la información disponible⁽¹⁷⁾. Históricamente, es una extensión masiva y “democrática” de la epidemiología clínica⁽¹⁸⁾.

Estos diferentes patrones metodológicos no son excluyentes, independientes ni contrapuestos. No existe (como algunos proclaman desde una actitud pseudofilosófica, sectaria y confusa, expresión, probable, de una etapa histórica de cambio en los planteamientos médicos) una MBE que elimina otros valores de la medicina actual. Todos estos métodos aproximaron y seguirán aproximando, la práctica habitual y la óptima, nuestro ejercicio profesional y la quimera de una medicina basada en el conocimiento científico.

El verdadero fundamento científico: las pruebas

Es más, el procedimiento para adquirir este conocimiento es, en todos los casos, la investigación. No en

vano, se ha dicho que la investigación es el instrumento creado por el hombre para hacer ciencia. Y que formalmente se ha definido como un procedimiento sistemático, organizado y objetivo de responder a una pregunta. Con lo que se quiere decir, que sus conclusiones no se basan en impresiones subjetivas, sino en hechos que se han observado, medido y analizado; esto es, que se trata de un proceso objetivo. Que es un proceso organizado, porque todos los miembros del equipo investigador aplican las mismas definiciones y criterios. Y un proceso en el que de forma sistemática, se aplica un método claramente definido y aceptado por la comunidad de investigadores, que es el método científico.

La forma en que el investigador responde a esta pregunta será la medición de variables, la estimación de parámetros poblacionales y la contrastación de hipótesis. No se trata ahora de enumerar los diferentes diseños experimentales^(19,20), únicamente debe recordarse que todos los diseños son metodológicamente buenos, siempre que, según se ha dicho, sean apropiados a la pregunta y adecuados a los medios. Sí conviene recordar que los criterios para clasificar los diferentes tipos de estudios se sustentan en cuatro ejes: finalidad del estudio (analítica o descriptiva), secuencia temporal (transversal o longitudinal), asignación de los factores de estudio (a un diseño experimental u observacional) e inicio del estudio en relación a la cronología de los hechos (prospectivo o retrospectivo). Aunque al planificar una investigación, debemos tener presente que las conclusiones o resultados tendrán más fuerza o poder cuanto más se acerque el diseño al experimento –como en los ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo– y menos cuanto más se aleje –como en los casos clínicos–.

¿Posibilidad, obligación o necesidad de investigar?

Nos sobran razones para que tengamos la investigación, junto al trabajo asistencial y la docencia, como parte principal de nuestros objetivos profesionales. De todas las consideradas habitualmente: razones éticas (es axiomático que no llevar a cabo investigación pudiendo realizarla es poco ético⁽²¹⁾), legales, normativas o contractuales (son numerosas las referencias donde se señala la obligación de llevarla a cabo⁽²²⁻²⁷⁾), y razones que denominamos de idoneidad, vamos solo a detenernos en las representadas por aquellos motivos teóricos que deberían llevar a un pediatra clínico a investigar, y que hemos resumido en los siguientes puntos: en primer lugar, tendríamos que considerar el incentivo de carrera profesional: de escasa relevancia, ya que este es, hoy por hoy, inexistente. El estímulo económico, que es débil, dado que los recursos son escasos. Únicamente los ensayos clínicos promovi-

dos por empresas privadas, están suponiendo una ayuda económica para algunos pediatras, poco significativa en cualquier caso. La promoción académica, al igual que la carrera profesional es, prácticamente, nula. La necesidad, la búsqueda de prestigio social y científico, y la indagación teórica en la búsqueda de la verdad, pueden considerarse como los motivos más importantes que llevan a un pediatra clínico a investigar. Y, por último, el estímulo profesional, que obtiene de la investigación un complemento al ejercicio clínico, evitando que se convierta en monotonía, en hastío, en riesgo real de pérdida de contacto con el ejercicio eficiente de nuestro trabajo.

Ni que decir tiene, que el estímulo institucional merecería, por sí solo, un amplio comentario, aunque este no parece el momento oportuno.

Barreras para investigar en Pediatría de Atención Primaria

¿Qué dificultades va a encontrarse un pediatra, que quiere investigar para poder hacerlo?^(28,29) En primer lugar, están las que hemos llamado *dificultades intrínsecas o esenciales*, impuestas por la propia naturaleza del niño y las características que definen nuestra especialidad. Se relacionarían con problemas éticos originados por la falta de autonomía de la persona de corta edad y por su vulnerabilidad, incluida la dificultad de prever respuestas en un organismo que, estando creciendo y desarrollándose –en cambio continuo–, puede resultar difícil de analizar en un ensayo clínico, incluso disponiendo de instrumentos de medida fiables para valorar estas respuestas. También puede resultar difícil, por ejemplo, explicar y convencer a los padres –en quienes está delegado el consentimiento informado– que se quiere incluir a su hijo en un ensayo clínico donde se van a valorar tratamientos rivales o sin garantía de éxito.

Pero además, existen unas *dificultades extrínsecas o circunstanciales*. Aproximadamente, el 70% de los pediatras trabajan en Atención Primaria (AP), más del 80% de los actos médicos se realizan en este ámbito y en él se provoca la mayor parte del gasto público. A pesar de ello y de las indudables posibilidades de trabajo científico, en AP no abundan los recursos, ni de tiempo (la carga asistencial es alta), técnicos (tanto de explotación de fuentes informáticas como bibliográficas), ni humanos (por ejemplo, el tiempo de permanencia de los residentes es corto). La dispersión, además, origina dificultades de comunicación entre profesionales y entre niveles asistenciales. Sumado a ello, existe muy poco esfuerzo para mejorar la formación en investigación y su promoción y reconocimiento puede considerarse, siendo benévolo con nuestra administración, de limitados^(30,31).

Todo esto origina una escasa cultura investigadora y lleva a realizar fundamentalmente estudios descriptivos⁽³²⁾ (donde no se contrastan hipótesis ni se infiere causalidad) y con abundantes deficiencias metodológicas, tales como uso infrecuente de técnicas de muestreo aleatorio, muestras de tamaño reducido, etc.

Más cantidad, mejorando la calidad

Lo que nos lleva a relacionar el número de publicaciones con la idea de calidad en investigación, que nos puede ayudar a entender mejor la situación de la medicina de Atención Primaria, incluida la de nuestra especialidad, que se caracterizaría porque produce lo que siguiendo a Kuhn se denomina ciencia “normal”, que no es más que la repetición de observaciones, metodológicamente científicas pero sin innovación de ideas, y no se expresa en revistas extranjeras, sino en los órganos oficiales de las sociedades nacionales⁽³³⁾. Aunque sus resultados se deben considerar necesarios para generar esa ciencia normal en gran cantidad, sobre la que sobresalgan los científicos relevantes, aquellos que –usando de nuevo la terminología de Kuhn– son capaces de “hacer saltar el paradigma dominante”.

La calidad de esta investigación puede ser estudiada y evaluada a través de los productos generados en su actividad. Entre ellos, aquellos que son la base de apoyo y el hecho culminante de la actividad científica; esto es, los artículos originales publicados, en los que son factores a tener en cuenta: la difusión de la revista en la que aparecen, estimada por el Factor de Impacto, en sus diferentes formas o correcciones; el número total de artículos publicados en un determinado campo; el número de citas utilizadas, la obsolescencia o actualidad de las mismas, esto es, el porcentaje de citas referidas a los últimos cinco años; y los indicadores de aislamiento.

Finalmente, debemos enumerar los puntos que consideramos necesarios para mejorar la calidad de la investigación en Pediatría de Atención Primaria: generar dentro de nuestra profesión un “ambiente cultural”, en el que se reconozca el trabajo en investigación clínica; promocionar líneas de investigación prioritarias, especialmente en AP; y crear redes mixtas de investigadores formadas por pediatras de hospital y de AP, que desarrollen proyectos viables y relevantes (Fig. 2). Para lo cual, sería necesario facilitar los recursos, mejorar la formación investigadora y crear condiciones laborales que permitan investigar⁽³⁴⁾. En definitiva, hacer posible el desarrollo de una “masa crítica” de investigadores de un nivel superior al actual, que permita incrementar la validez científica de nuestras decisiones.

¿Cómo potenciar la investigación en clínica pediátrica?

- Generando un clima y cultura favorables
- Promocionando líneas de investigación prioritarias
- Creando redes de investigadores entre niveles asistenciales
- Haciendo accesibles recursos materiales y de asesoría
- Mejorando formación metodológica
- Creando condiciones laborales que permitan investigar

Posibilitando la aparición de “masa crítica” de investigadores

Figura 2.

Bibliografía

1. La Ciencia. Su método y su filosofía. 2ª Edición. Editorial Sudamericana, Buenos Aires, 1997.
2. Popper, K.: En busca de un mundo mejor. Editorial Paidós, Barcelona 1995.
3. Goodman DC. Unwarranted Variation in Pediatric Medical Care. *Pediatr Clin North Am.* 2009; 56(4): 745–755. doi:10.1016/j.pcl.2009.05.007.
4. Kennedy PJ, Leathley CM, Hughes CF. Clinical practice variation. *Med J Aust.* 2010; 193 (8): 97.
5. Mercuri M, Gafni A. Medical practice variations: what the literature tells us (or does not) about what are warranted and unwarranted variations. *J Eval Clin Pract.* 2011; 17:671-7.
6. Smith D. Where is the wisdom? The poverty of medical evidence. *Br Med J.* 1991; 303: 798-9.
7. Bunker JP. Is efficacy the gold standard for quality assessment? *Inquiry.* 1988; 25: 51-8.
8. Baraldini V. Evidence-based operations in paediatric surgery. *Pediatr Surg Intern.* 1998; 13: 331-5.
9. Rudolf MC. A search for the evidence supporting community paediatric practice. *Arc Dis Child* 1999; 80: 257-61.
10. Cairns PA. Is neonatal intensive care evidence based? *Pediatr Res.* 1998; 43: A168.
11. Curley AE. Tratamiento de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer. ¿Se basa en la evidencia? *An Esp Pediatr.* 2000; 52: 554-60.
12. Doll R. Sir Austin Bradford Hill and the progress of medical science. *BMJ.* 1992; 305: 1521-6.
13. González de Dios J, Balaguer Santamaría A. Revisión sistemática y metaanálisis (I): conceptos básicos. *Evid Pediatr.* 2007; 3: 107.
14. González de Dios J, Balaguer Santamaría A. Revisión sistemática y metaanálisis (II): evaluación crítica de la revisión sistemática y metaanálisis. *Evid Pediatr.* 2008; 4: 19.
15. Sackett D, Haynes B. *Epidemiología clínica.* Ed. Diaz de Santos. Madrid. 1989.
16. Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA, Pappas G. Comparison of Pub Med, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J.* 2008; 22: 338–42.
17. Haynes RB. Of studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the “5S” evolution of information services for evidence-based healthcare decisions. *Evidence Based Medicine.* 2006; 11: 162-4.
18. González de Dios J, Ortega Páez E, Molina Arias M. Análisis DAFO de la Medicina basada en pruebas y nuevas tribus urbanas. *Evid Pediatr.* 2014; 10: 40.
19. Besen J, Gan SD. A Critical Evaluation of Clinical Research Study Designs. *J Invest Dermatol.* 2014; 134, e18; doi: 10.1038/jid.2013.545.
20. Argimón JM, Jiménez J. *En Métodos de investigación clínica y epidemiológica.* 3ª Ed. Elsevier Spain SL, 2004.
21. Martínez V. La atención a la infancia desde el rigor de deber. *Pediatría Integral.* 2012; 26: 753-4.
22. Informe Técnico de OMS Instrucción 355, 2000.
23. Ley General de Sanidad 14/1986, de 25 de Abril.
24. Ley 13/1986, de 14 de abril, de Fomento y Coordinación General de la Investigación Científica y Técnica.

25. Manifiesto de El Escorial sobre la ciencia española, de 2 de agosto de 1996.
26. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.
27. Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación.
28. Alonso Moreno J. Investigación en Atención Primaria. Cuadernos de actualización para médicos de Atención Primaria. Madrid: Centro de salud de Sillera (Toledo); 2008. p. 60.
29. Pita Fernández S, Pértega Díaz S. Dificultades para la investigación en Atención Primaria [monografía en Internet] 2007 [citado 26 Oct 2012] Disponible en: <http://www.fisterra.com>.
30. Giraud N. ¿Investigación en Atención Primaria? Aten Primaria. 2003; 31: 281-4.
31. Starfield B. A framework for Primary Care Research. Fam Pract. 1996; 42: 181.
32. Lorenzo-Cáceres Ascanio A, Otero Puime A. Publicaciones sobre evaluación de la Atención Primaria en España tras veinte años de reforma (1984-2004). Análisis temático y bibliométrico colaboración especial. Rev Esp Salud Pública. 2007; 81: 131-45.
33. Kuhn TS. La estructura de las revoluciones científicas. Fondo de Cultura Económica de España, 2006.
34. González de Dios J, Moya M, Mateos MA. Indicadores bibliométricos: características y limitaciones en el análisis de la actividad científica. An Esp Pediatr. 1997; 47: 235-44.
35. Buela-Casal, G. "La evaluación de la investigación científica: el criterio de la opinión de la mayoría, el factor de impacto, el factor de prestigio y 'Los diez mandamientos' para incrementar las citas". An Mod Cond. 2002; 28: 455-76.
36. Martínez V. Cultura investigadora y mejora asistencial. Pediatría Integral. 2012; 1: 1-2.

Consulta de genética clínica y diagnóstico genético prenatal

S. García-Miñaur

Sección de Genética Clínica, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid
Unidad 753, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid



Resumen

A pesar del auge actual de la genética, los aspectos asistenciales prácticos no son del todo bien conocidos. La gran variedad de patologías, la peculiaridad de las pruebas genéticas, el impacto que la anomalía o la enfermedad puede tener en otros miembros de la familia, los conflictos éticos y la incertidumbre que a menudo se genera suponen un desafío constante para los profesionales sanitarios que atienden a estas familias. Este artículo pretende dar una visión breve pero precisa de la práctica asistencial en genética clínica.

Abstract

Despite the current rise of genetics, the practical clinical aspects are not very well known. The wide range of pathologies, the peculiarities of genetic testing, the impact that the anomaly or disease could have on other family members, the ethical conflicts and the uncertainty that is often generated pose a constant challenge for healthcare professionals serving these families. This article aims to give a brief but accurate vision of the practical aspects in clinical genetics.

Palabras clave: Genética clínica; Asesoramiento genético; Consentimiento informado; Diagnóstico prenatal.

Key words: Clinical genetics; Genetic counselling; Informed consent; Prenatal diagnosis.

Pediatr Integral 2014; XVIII (8): 507-514

Introducción

Caso clínico

Lactante de dos meses de edad que ingresa en UCIP en insuficiencia cardíaca debida a una miocardiopatía dilatada. Es el primer hijo de padres sanos, no consanguíneos, sin otros antecedentes médicos familiares que reseñar. Se solicitan pruebas complementarias para descartar una enfermedad metabólica o infecciosa, y valoración por genética clínica. La exploración física en condiciones habituales en UCIP (sedado, con vías parenterales,

maskarilla de CPAP, etc.) resulta bastante inespecífica y los rasgos faciales difíciles de valorar. Se solicita cariotipo y se almacena muestra de ADN para posibles estudios genéticos, en espera de los resultados de las pruebas solicitadas y de su evolución. Durante el ingreso presenta una crisis convulsiva parcial. Evoluciona favorablemente y es dado de alta varias semanas más tarde.

Tres meses más tarde acude a la consulta de genética clínica para revisión. El cariotipo ha sido normal. La madre refiere que un mes antes presentó crisis convulsivas generalizadas

que se repitieron durante 24 horas. Se inició tratamiento anti-convulsivo e ingresó para estudio en otro hospital. Se ha realizado EEG y RM craneal con resultados normales.

En esta ocasión llaman la atención los rasgos faciales (cejas rectas, hipoplasia del tercio medio de la cara, ojos discretamente hundidos), muy sugestivos de síndrome de microdelección 1p36, no detectable en un cariotipo convencional. El estudio genético dirigido mediante técnicas de FISH (Hibridación In Situ con Fluorescencia) y MLPA (Amplificación Múltiple

con sondas *-Probes-* de Ligamiento confirman el diagnóstico. La miocardiopatía, habitualmente del tipo no compactada, y las crisis convulsivas son manifestaciones típicas de esta anomalía cromosómica. Se informa a los diferentes especialistas que atienden a este niño y se organiza el seguimiento de forma conjunta.

El estudio de ambos progenitores muestra que el padre es portador de una translocación equilibrada submicroscópica entre las regiones cromosómicas 1pter y 12qter. Al tratarse de fragmentos cromosómicos de tamaño reducido, la probabilidad de una gestación viable con una dotación cromosómica desequilibrada es muy alta y se estima en 40%. Está indicado, por tanto, el diagnóstico prenatal o el diagnóstico genético preimplantación.

El estudio de los abuelos paternos es normal, lo que indica que se trata de una anomalía cromosómica nueva en el padre, sin repercusiones para sus otros dos hermanos y otros familiares.

Este caso ilustra algunas de las particularidades de la práctica de la genética clínica que se exponen a continuación.

Genética médica y genética clínica

A pesar de que ambos términos se emplean indistintamente, la **genética médica** se define como “la ciencia que estudia la variación y la herencia biológica, aplicada a la salud y a la enfermedad”, y la **genética clínica** como “la parte de la genética médica que se ocupa del diagnóstico, prevención y manejo de los trastornos genéticos”⁽¹⁾.

La consulta de genética clínica es, por tanto, la vía de acceso a un servicio de genética médica que incluye los laboratorios donde se realizan estudios genéticos (de citogenética, genómica, genética molecular y genética bioquímica), con fines diagnósticos o predictivos. El genetista clínico es, por definición, “un médico que se encarga del diagnóstico, atención y seguimiento de pacientes con enfermedades genéticas”⁽²⁾.

Tabla I. Indicaciones para referir un paciente a una consulta de genética clínica

- Enfermedades o trastornos genéticos de herencia mendeliana (autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X)
- Anomalías cromosómicas
- Anomalías congénitas, tanto sindrómicas como no sindrómicas
- Displasias esqueléticas
- Anomalías craneofaciales: hendiduras oro-faciales, craneosinostosis
- Déficit cognitivo, especialmente si es familiar o se asocia a anomalías congénitas y/o a rasgos dismórficos
- Enfermedades neurológicas con base genética establecida: neurofibromatosis tipo 1, esclerosis tuberosa, distrofias musculares (Duchenne y Becker, distrofia miotónica), enfermedades degenerativas (Huntington, ataxia espinocerebelosa, Charcot Marie Tooth), demencia familiar (Alzheimer precoz, CADASIL)
- Trastornos cardiovasculares familiares: miocardiopatías, canalopatías (QT largo, Brugada, etc.)
- Enfermedades renales: poliquistosis renal del adulto, enfermedad de Alport, etc.
- Trastornos endocrinológicos: trastornos del crecimiento, ambigüedad genital, etc.
- Trastornos del tejido conectivo: alteraciones de la fibrilina (Marfan) y del colágeno (Ehlers-Danlos)
- Hipoacusia
- Enfermedades oftalmológicas: amaurosis congénita de Leber, retinitis pigmentosa, etc.
- Enfermedades metabólicas: mitocondriales, deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC), etc.
- Enfermedades por depósito: hemocromatosis, etc.
- Enfermedades dermatológicas: displasias ectodérmicas, ictiosis congénita, etc.
- Enfermedades hematológicas: anemia de Fanconi, etc.
- Historia familiar de cáncer o de enfermedades que predisponen al desarrollo de cáncer (neurofibromatosis tipo 2, von Hippel Lindau)
- Infertilidad (abortos de repetición)
- Consanguinidad

Asesoramiento genético

El asesoramiento genético* es la actividad fundamental de la genética clínica. Se define como “el proceso por el que pacientes o familiares con riesgo de padecer una anomalía o enfermedad hereditaria son asesorados sobre sus consecuencias, sobre la probabilidad de desarrollarla o transmitirla, y sobre la forma en que esta se puede prevenir, evitar o mejorar”⁽³⁾.

* El término consejo genético es una traducción poco afortunada del término anglosajón *genetic counselling*. *Counselling* significa realmente asesoramiento más que consejo, que se dice *advice*. Además, uno de los requisitos fundamentales de esta intervención es respetar la autonomía del individuo, sin influir en su decisión. Por eso, resulta más correcto emplear el término asesoramiento genético.

El asesoramiento genético incluye los siguientes aspectos⁽⁴⁾:

- Aspectos clínicos y diagnósticos (incluyendo la solicitud e interpretación de los resultados de las pruebas genéticas).
- Documentación de la historia familiar y elaboración del árbol familiar o pedigrí.
- Identificación del patrón de herencia y estimación de riesgo.
- Comunicación y empatía con el usuario.
- Información sobre alternativas e intervenciones posibles.
- Apoyo durante y después del proceso de toma de decisión.

El asesoramiento genético es un acto médico. La Sociedad Europea de Genética Humana (ESHG) establece que “los servicios de genética

deben realizarse bajo la responsabilidad de un médico debidamente formado”, y que “gran parte del asesoramiento de problemas relativamente comunes, tales como el riesgo elevado de anomalías cromosómicas y la evaluación preliminar de una posible predisposición a desarrollar cáncer hereditario en una familia, puede llevarse a cabo por personal no médico formado para este fin⁽⁵⁾, reconociendo la función del **asesor genético**, que se ha convertido en una figura imprescindible en los servicios de genética médica del resto de los países desarrollados⁽⁶⁾.

Dicho de un modo más sencillo, la genética clínica pretende ayudar a personas o familias con una enfermedad o un trastorno genético determinado a planificar su familia y a llevar una vida lo más normal posible.

Indicaciones para referir un paciente a una consulta de genética clínica

En principio, cualquier persona afectada o con un antecedente familiar de anomalía congénita, enfermedad o trastorno con una base genética conocida, puede necesitar ser valorada en una consulta de genética clínica. La tabla I incluye las principales indicaciones o motivos de consulta.

Los pacientes son habitualmente referidos por especialistas de diferentes especialidades médicas y quirúrgicas, tanto pediátricas como del adulto, o por su médico de Atención Primaria, por el antecedente de un trastorno genético determinado en la familia, para conocer si existe algún riesgo en una futura gestación y la forma de evitarlo.

La valoración dismorfológica puede resultar particularmente útil y valiosa en casos con anomalías congénitas múltiples, retraso psicomotor o autismo, talla baja y ambigüedad genital, orientando el diagnóstico clínico y el estudio genético⁽⁷⁾.

El proceso de la consulta de genética clínica

El proceso es similar al de cualquier otra consulta médica, aunque debido a la gran variedad de enfermedades o trastornos genéticos que acuden a la consulta y a la rapidez de los avances en genética, suele ser necesario realizar un trabajo adicional antes y después de la visita (Tabla II).

A veces, los propios pacientes desconocen el motivo exacto por el que han sido enviados a la consulta y lo que pueden esperar de la misma. Puede ser muy útil adjuntar una hoja informativa

Tabla II. Proceso asistencial de una consulta de genética clínica

Pre-consulta

- Revisión de la documentación médica aportada y de la historia clínica, si procede
- Estudio del caso y actualización de conocimientos
- Gestiones previas (posibilidad de realización de pruebas genéticas, coste, plazo de resultados, tasa de detección de mutaciones, etc.)

Consulta

- Anamnesis detallada: antecedentes familiares y personales, elaboración de árbol familiar con tres generaciones, resultados de pruebas complementarias previas, evidencia de confirmación diagnóstica, problemas asociados y evolución
- Exploración, si el caso lo requiere, documentando por escrito y mediante fotografía los hallazgos relevantes
- Impresión diagnóstica y comunicación de la misma
- Solicitud de pruebas genéticas y/o exploraciones complementarias
- Estimación de riesgo genético e información sobre opciones reproductivas, con entrega de hojas informativas (tipo de herencia, diagnóstico prenatal, etc.)
- Establecimiento del plan a seguir

Post-consulta

- Gestiones correspondientes: estudiar el caso con la nueva información obtenida, consultar la literatura médica y recabar información clínica adicional, si procede; gestionar la solicitud de pruebas genéticas y el envío de muestras
- Elaboración de un informe detallando los hallazgos relevantes, impresión diagnóstica (tanto si se sospecha como si no se logra reconocer un diagnóstico concreto), implicaciones médicas y reproductivas, y el plan de acción; envío de informe al paciente y al médico que lo refiere

Consulta posterior de revisión

- Revisión con resultados (comentar implicaciones, necesidad de estudio familiar, interconsulta a otros especialistas, programar seguimiento, etc.)
- Si resultado normal y no precisa seguimiento: alta y cierre del episodio
- Revisión programada de seguimiento, tanto si se ha logrado establecer el diagnóstico de un trastorno genético con necesidades médicas y educativas específicas, como si no se ha logrado, para valorar el caso a la luz de posibles nuevos datos clínicos, avances del conocimiento científico o de la disponibilidad de nuevas pruebas genéticas

ACERCA DE SU CITA EN LA CONSULTA DE GENÉTICA CLÍNICA

En esta consulta atendemos a personas o familias con anomalías congénitas, retraso del desarrollo psicomotor, **enfermedades raras** o poco frecuentes y cualquier otra enfermedad hereditaria, enviadas por otros especialistas para valoración y estudio genético.

Habitualmente la familia quiere saber:

- Si este problema tiene un diagnóstico concreto
- Si existe alguna prueba que lo confirme
- Cuál va ser su evolución y si pueden surgir otros problemas
- Por qué ha ocurrido
- Cuál es la probabilidad de que vuelva a suceder en una próxima gestación y si existe algún modo de evitarlo (lo que se conoce como **asesoramiento genético**)

La primera consulta suele tener una duración aproximada de 30-45 minutos en la que:

- Se elabora un árbol familiar genético y se solicitan detalles médicos de otros familiares. Es importante que aporten informes médicos e intenten averiguar con antelación la existencia de otros familiares con el mismo o similar problema.
- Suele ser preciso explorar al paciente y, en algunos casos, a otros familiares.
- Habitualmente se toman fotografías, con la correspondiente autorización del paciente o de su familia, para documentar los hallazgos de la exploración.
- Si se consigue establecer un diagnóstico concreto, se explican las posibles implicaciones y los pasos a

seguir. **A menudo no es posible establecer un diagnóstico concreto.**

- Cuando se considera indicado, se solicitan pruebas genéticas por medio de un análisis de sangre. Dependiendo de cada caso, los resultados de estas pruebas pueden tardar semanas o meses.
- La familia puede hacer las preguntas que considere necesarias y que les permita tomar sus propias decisiones. Nuestra labor no es decidir por ellos, sino proporcionar la información precisa para que tomen la decisión que mejor se ajuste a su forma de ser y de pensar.

Al final de la consulta se acuerda el plan a seguir:

- Concertar una próxima cita para comentar los resultados de las pruebas que se vayan a realizar y/o valorar la evolución del paciente
- Esperar a que sea la propia familia o el paciente quien contacte con nosotros más adelante para una nueva consulta

Una o dos semanas más tarde se envía un informe por correo que resume las conclusiones y el plan decidido. También se envía una copia al médico que solicitó la consulta.

Si algún aspecto no hubiese quedado claro no dejen de ponerse en contacto con nosotros para resolver sus dudas.

Si por cualquier motivo no pudiesen acudir a la consulta, les rogamos que nos informen con antelación para citar a otra persona en lista de espera.

que lo explique (Anexo 1), al entregar o enviar la cita por correo.

Particularidades asistenciales de la genética clínica

1) La naturaleza peculiar de las pruebas genéticas

Las pruebas genéticas no son como las pruebas bioquímicas, que proporcionan un resultado paramétrico más o menos inequívoco, y del que habitualmente se espera una acción médica si este no es favorable. Las pruebas genéticas se basan habitualmente en la identificación de un cambio, alteración o **mutación** en un fragmento o en la secuencia de ADN de un gen determinado, cuyo significado puede resultar difícil de interpretar.

Además, algunos trastornos genéticos pueden presentar lo que se conoce como **heterogeneidad genética** (alteraciones en diferentes genes pueden producir un mismo cuadro clínico o fenotipo) y **heterogeneidad clínica** (alteraciones en un mismo gen pueden producir cuadros clínicos o fenotipos diferentes). Distintos pacientes con la misma alteración o mutación en un gen causante de un trastorno genético determinado, pueden presentar diferentes grados de gravedad dentro de su misma enfermedad (**expresividad variable**). En algunos casos, personas portadoras de una alteración o mutación claramente patógena en otros miembros de su familia no desarrollan ninguna manifestación de la enfermedad (**penetrancia reducida**), pudiendo, sin embargo, transmitirla a sus descendientes.

También puede suceder que una prueba genética, por limitaciones de la propia técnica, no logre identificar una alteración o mutación en el gen correspondiente, sin que ello cuestione el diagnóstico clínico ni las posibles intervenciones médicas recomendadas.

Las **pruebas presintomáticas**, que confirman el diagnóstico de un trastorno genético antes de que aparezcan los síntomas (p. ej. enfermedad de Huntington), y las **pruebas predictivas**, que detectan la presencia de una alteración genética asociada a la pre-

disposición a desarrollar un problema médico determinado (p. ej. las alteraciones o mutaciones en el gen *BRCA1* que predisponen al desarrollo de cáncer de mama y de ovario), plantean una serie de problemas éticos y personales, en ocasiones, difíciles de predecir.

El desarrollo de nuevas tecnologías como la *secuenciación masiva*, y la posibilidad de encontrar *hallazgos incidentales* o *fortuitos* (es decir, alteraciones detectadas de forma casual, no relacionadas con la enfermedad o el trastorno genético que indicó el estudio, pero que pueden tener implicaciones relevantes para la salud del paciente y de sus familiares) plantea nuevos retos, tanto al profesional como al paciente, y hace aún más necesario un asesoramiento genético adecuado, así como la obtención de un consentimiento informado.

2) La atención no se limita al paciente sino que puede implicar a toda su familia

A menudo la actuación va más allá del paciente que consulta por primera vez e implica a otros familiares. En este sentido, cruza grupos de edades y especialidades médicas. Como en el caso expuesto en la introducción, una vez confirmado el diagnóstico y una vez realizado el correspondiente asesoramiento genético, puede ser necesario organizar y coordinar el seguimiento médico para el paciente entre varios especialistas, y el diagnóstico prenatal, para los padres, en una próxima gestación.

Es habitual que otros familiares acudan a consulta para conocer la probabilidad de desarrollar un problema similar al diagnosticado en el paciente. La coordinación de la atención a toda la familia evita la repetición inútil de pruebas diagnósticas y supone una mejor utilización de los recursos sanitarios.

3) La necesidad de una estrecha colaboración entre la clínica y el laboratorio

Es fundamental una buena coordinación y colaboración entre el genetista clínico y los especialistas de citogenética, genómica, genética molecular y

genética bioquímica de los diferentes laboratorios de un servicio de genética médica, tanto para orientar las pruebas genéticas correspondientes como para interpretar sus resultados. A veces, es necesario revisar la interpretación de un hallazgo, considerado inicialmente de significado incierto, a la vista de la evolución del paciente y del avance del conocimiento científico.

4) La necesidad de colaboración con otras especialidades médicas

Los pacientes con anomalías congénitas o enfermedades genéticas requieren a menudo ser atendidos por varios especialistas que se ocupan de aspectos asistenciales concretos de su especialidad, pero que no siempre tienen una visión global del impacto de la enfermedad en el paciente y su familia. La comunicación entre los distintos especialistas implicados y la coordinación de la supervisión médica supone una mejora en la atención de estos pacientes. El genetista clínico está en una situación privilegiada para realizar esta función. Esto es especialmente relevante en el caso de las llamadas enfermedades raras, la mayoría (80%) de las cuales tiene una causa genética⁽⁸⁾ y cuya baja frecuencia y gran diversidad dificultan que cualquier médico cuente con experiencia clínica suficiente para tratarlas.

5) Aspectos éticos

El asesoramiento genético debe basarse en el respeto al principio de autonomía del paciente, incluido su derecho a “no saber”. Por este motivo, cualquier prueba genética debe contar con su correspondiente consentimiento informado^(9,10).

Las pruebas genéticas en menores o en personas no capacitadas para otorgar su consentimiento informado requieren especial consideración. La razón fundamental para la realización de una prueba genética debe ser siempre el beneficio directo del paciente. Se desaconsejan los estudios de portadores sanos en menores. También se desaconsejan las pruebas presintomáticas y predictivas de enfermedades o trastornos genéticos de aparición en la

edad adulta, a menos que esté indicado y se pueda realizar una intervención preventiva (p. ej. la tiroidectomía en un menor portador de una alteración o mutación en el gen *RET* causante de carcinoma medular de tiroides en un progenitor). Es preferible demorar la prueba hasta que el menor sea suficientemente maduro para conocer el motivo del estudio y sus posibles repercusiones⁽¹¹⁾.

Atender a diferentes miembros de una misma familia se presta a que surjan problemas de confidencialidad. En principio, es responsabilidad del propio paciente informar a otros miembros de su familia de la existencia de la enfermedad o del trastorno genético. Si se niega a ello, se puede crear un conflicto entre el derecho del paciente a la confidencialidad y el deber del médico de proteger a otros miembros de la familia, que podrían beneficiarse de la información y de una posible intervención preventiva.

6) La importancia de la comunicación y del componente psicológico

La propia naturaleza del asesoramiento genético y el respeto a la autonomía del paciente exigen un esfuerzo por parte del genetista clínico y del asesor genético para explicar y transmitir conceptos que pueden resultar poco familiares y difíciles de comprender, empleando términos sencillos y evitando los tecnicismos. La incertidumbre que produce un resultado de significado incierto puede añadir complejidad a la situación. Se requiere una formación específica, experiencia profesional, habilidades de comunicación, empatía y tiempo. Es preciso identificar las prioridades del paciente y atenderlas en el mismo orden en el que él las va planteando.

El asesoramiento debe ser no-directivo, debe informar sobre las alternativas posibles de un modo neutral, evitando emitir juicios de valor, y respetando y apoyando siempre la decisión del paciente. Se trata de ayudar al paciente o a su familia a tomar la decisión más adecuada, de acuerdo con su forma de ser y pensar.

Dada la complejidad psicológica de las pruebas presintomáticas y predictivas, puede ser muy útil contar con la colaboración de un psicólogo clínico.

Diagnóstico prenatal

La explicación detallada de las diferentes modalidades de diagnóstico prenatal excede la brevedad de este artículo y puede consultarse en la bibliografía recomendada⁽¹²⁾. Los procedimientos invasivos habituales de diagnóstico prenatal para la detección de enfermedades o trastornos monogénicos y de anomalías cromosómicas en el feto incluyen la amniocentesis y la biopsia de vellosidad corial (BVC) y, más raramente, la cordocentesis. Como indicación principal de amniocentesis o de BVC para la detección de aneuploidias, la edad materna avanzada ha sido progresivamente sustituida por el riesgo elevado, estimado mediante el empleo combinado de marcadores séricos maternos y ecográficos, como el grosor del pliegue nucal⁽¹³⁾. El desarrollo de procedimientos no invasivos, como la detección de ADN libre fetal circulante en sangre materna, limitado en la actualidad a la identificación del sexo fetal en trastornos de herencia ligada al cromosoma X y de ciertas aneuploidias, resulta muy prometedor y podría convertirse en un futuro no muy lejano en el método de elección.

Por otro lado, la facilidad de obtención de muestras para la realización de estas pruebas entraña el riesgo de que se realicen de forma rutinaria y automática, sin que las mujeres estén debidamente informadas ni sean plenamente conscientes de sus posibles resultados y consecuencias. Con el fin de asegurar que la oferta de servicios de diagnóstico prenatal reúne los requisitos necesarios para permitir a los futuros padres a tomar una “decisión informada”, se ha publicado recientemente una guía de actuación o recomendaciones, elaborada por especialistas europeos y avalada por la ESHG⁽¹⁴⁾.

Por último, el diagnóstico genético preimplantación, basado en técnicas de reproducción asistida (fecundación *in vitro*), es otra opción disponible ante

un riesgo genético elevado. Sus limitaciones actuales incluyen una reducida tasa de éxito y la restricción de su oferta a casos muy seleccionados como parte de las prestaciones del sistema sanitario público de nuestro país.

Marco legal de la genética médica en España

La genética no existe como especialidad sanitaria en España. El Ministerio de Sanidad hizo público un Informe de la Dirección General de Ordenación Profesional en junio de 2012 donde se incluye a la Genética Clínica como especialidad troncal, dentro del Tronco de laboratorio y diagnóstico clínico.

La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica establece los principios para garantizar la integridad de la personas y la protección de la dignidad e identidad del ser humano en cualquier investigación biomédica, así como en la realización de análisis genéticos, el tratamiento de datos genéticos de carácter personal y de las muestras biológicas de origen humano que se utilicen en investigación. Esta ley establece que “la libre autonomía de la persona es el fundamento del que se derivan los derechos específicos a otorgar el consentimiento y a obtener la información previa”. A pesar de estar claramente orientada a la investigación, menciona expresamente los aspectos fundamentales del asesoramiento genético⁽¹⁵⁾.

La falta del reconocimiento de la especialidad de genética y la escasa organización de los servicios de genética médica en nuestro país constituyen los principales obstáculos para garantizar que la incorporación de los avances de la genética al terreno asistencial se realicen de forma segura, eficaz y ética, tal y como recomienda la OMS⁽¹⁶⁾.

Nota: Muy recientemente, y con posterioridad a la entrega del manuscrito original de este artículo, se ha producido el reconocimiento de la especialidad de “genética clínica” (B.O.E. 6 agosto 2014) como una especialidad pluridisciplinar integrada en el Tronco de Laboratorio y Diagnóstico Clínico.

Agradecimientos

A mis compañeros de las secciones de genómica y de genética clínica del INGEMM, por sus comentarios a una versión anterior de este artículo.

Bibliografía

1. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man. 12th ed. Johns Hopkins University Press: Baltimore 1998.
2. Nussbaum RL, McInnes BR, Willard HF. Thomson and Thomson's Genetics in Medicine. 6th ed. WB Saunders Elsevier: New York 2001, p2.
3. Harper PS. Practical genetic counselling. 6th ed. Arnold: London 2003, p3.
4. Harper PS. Practical genetic counselling. 7th ed. Arnold: London 2010, p3-4.
5. Provision of genetic services in Europe: current practices and issues. Recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet. 2003; 11 (suppl 2): S2-S4.
6. Skirton H, Lewis C, Kent A, Kosztolanyi G, Goetz P, Hodgson S et al. Core competence in Genetics for Health Professionals in Europe. [www.eurogenet.org/unit6/ y https://www.eshg.org/139.0.html].
7. Toriello HV. Role of the dysmorphic evaluation in the child with developmental delay. Pediatr Clin North Am. 2008; 55(5): 1085-98.
8. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. 2009.
9. McNally E, Cambon-Thomson A. Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical applications. 15-61. European Commission. Community Research, Brussels 2004.
10. Ley de Investigación Biomédica. Ley 14/2007, de 3 de julio.
11. European Society of Human Genetics. Genetic testing in asymptomatic minors: Recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet. 2009; 17: 720-1.
12. Nussbaum RL, McInnes BR, Willard HF. Thomson and Thomson's Genetics in Medicine. 7th ed. Saunders Elsevier: New York 2007, pp 443-459.
13. Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), noviembre 2010.
14. Skirton H, Goldsmith L, Jackson L et al. Offering prenatal diagnostic tests: European guidelines for clinical practice. Eur J Hum Genet. 2014; 22: 580-6.
15. Ley de Investigación Biomédica. Ley 14/2007, de 3 de julio.
16. WHO/HGN/WG. World Health Organization. Statement of the WHO Expert Consultation on New Developments in Human Genetics.000.3.2000.

Bibliografía recomendada

Textos de referencia

- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thomson and Thomson Genetics in Medicine. 7th edition. Saunders Elsevier 2007.

Excelente texto que explica los principios básicos de la genética, integrando las novedades más recientes de la genética molecular y de la biología del desarrollo, de forma muy didáctica y con una orientación muy clínica.

- Jones KL, Jones MC, Del Campo M. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 7th edition. Elsevier Saunders 2013.

Catálogo ilustrado de los principales trastornos genéticos dismorfológicos, describiendo sus manifestaciones más características y facilitando con ello establecer el diagnóstico clínico y orientar el estudio genético correspondiente.

- Harper PS. Practical genetic counselling. 7th edition. Arnold 2010.

Texto clásico que aborda tanto aspectos del propio proceso del asesoramiento genético como la estimación de riesgo en grupos de patologías como la hipoacusia y situaciones como la consanguinidad.

Online

- Asociación española de genética humana (AEGH): <http://www.aegh.org/>.
- *Orphanet*: <http://www.orpha.net/>.
- Sociedad española de genética clínica y dismorfología (SEGCD): <http://www.segcd.org/>.
- Sociedad europea de genética humana (ESHG): <https://www.eshg.org/>.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: <http://www.sepeap.org>.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Consulta de genética clínica y diagnóstico genético prenatal

1. **¿Cuál de los siguientes aspectos está incluido en el asesoramiento genético?**
 - a. Aspectos clínicos y diagnósticos.
 - b. Elaboración de un árbol genealógico (pedigrí).
 - c. Información sobre alteraciones e intervenciones posibles.
 - d. Identificación del patrón de herencia.
 - e. Todos los anteriores están incluidos en el asesoramiento genético.
2. **El concepto de heterogeneidad genética, aplicado a algunos trastornos genéticos, hace referencia al hecho de que:**
 - a. Alteraciones en un mismo gen pueden producir cuadros clínicos o fenotipos diferentes.
 - b. Alteraciones en diferentes genes pueden producir un mismo cuadro clínico o fenotipo.
 - c. Una misma alteración o mutación en un gen causante de un trastorno genético determinado puede determinar diferentes grados de gravedad en diferentes pacientes.
 - d. Personas portadoras de una alteración o mutación claramente patógena en otros miembros de su familia no desarrollan ninguna manifestación de la enfermedad, pudiendo, sin embargo, transmitirla a sus descendientes.
3. **¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?**
 - a. La identificación de un cambio, alteración o mutación en un fragmento o en la secuencia de ADN de un gen determinado no siempre es fácil de interpretar.
 - b. Algunos sujetos con una alteración o mutación claramente patógena pueden no desarrollar ninguna manifestación de la enfermedad.
 - c. Las pruebas genéticas presintomáticas son aquellas que detectan una alteración genética asociada a la predisposición a desarrollar un problema médico determinado.
 - d. Las nuevas tecnologías, como la secuenciación masiva, conllevan la posibilidad de encontrar hallazgos fortuitos, frecuentemente difíciles de interpretar.
 - e. A veces, es necesario revisar la interpretación de un hallazgo, considerado inicialmente de significado incierto, a la vista de la evolución del paciente y del avance del conocimiento científico.
4. **La valoración dismorfológica puede ser útil en la orientación diagnóstica y del estudio genético en las siguientes situaciones, excepto:**
 - a. Talla baja.
 - b. Anomalías congénitas múltiples.
 - c. Retraso psicomotor.
 - d. Ambigüedad genital.
 - e. Leucemia linfóide.
5. **¿Cuál de las siguientes afirmaciones en relación con el diagnóstico prenatal es falsa?**
 - a. Los procedimientos invasivos más habituales en el diagnóstico prenatal de enfermedades monogénicas y cromosómicas son: la amniocentesis y la biopsia de vellosidades coriales.
 - b. Estudios recientes indican que la detección de ADN libre fetal circulante en sangre materna carece de fiabilidad y, por tanto, de utilidad diagnóstica.
 - c. Marcadores ecográficos fetales, como la presencia de pliegue nucal, pueden ser de utilidad para sospechar alteraciones genéticas y para indicar procedimientos diagnósticos más invasivos.
 - d. Los estudios de diagnóstico prenatal solo deben llevarse a cabo previa información a las madres de los riesgos y consecuencias de los posibles resultados obtenidos.
 - e. El diagnóstico genético preimplantación presenta todavía numerosas limitaciones.

Nuevas metodologías en el estudio de enfermedades genéticas y sus indicaciones

M.G. Palacios-Verdú, L.A. Pérez-Jurado

Unidad de Genética, DCEXS, Universitat Pompeu Fabra, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona



Resumen

Las dos últimas décadas han sido testigo de un desarrollo importante de nuevas tecnologías moleculares y métodos analíticos que permiten estudiar casi toda la información genética de un individuo a un precio cada vez más reducido. Junto con otras tecnologías más tradicionales enfocadas en el análisis específico de una o pocas regiones del genoma, proporcionan una amplia gama de posibilidades para el estudio de las bases moleculares de las enfermedades. Las micromatrices de DNA o *microarrays* y la secuenciación de última generación están ya siendo ampliamente utilizadas como herramientas diagnósticas en el ámbito prenatal y postnatal. El objetivo de esta revisión es describir brevemente la batería de recursos tecnológicos disponibles, tanto algunos tradicionales como los de nueva generación, y definir sus indicaciones y aplicabilidad en la medicina clínica actual

Abstract

The last two decades have seen very relevant developments of novel molecular technologies and analytical tools that have the capacity to study the almost entire genetic information of an individual at a progressively decreasing cost. Along with more traditional technologies focused on the specific analysis of one or a few regions of the genome, they provide a wide range of possibilities for the study of the molecular basis of disease. DNA microarrays and next generation sequencing are already being widely used as diagnostic tools in the prenatal and postnatal setting. The objective of this review is to briefly describe the battery of technological resources available, both traditional and new generation, and define their indications and applications in current clinical medicine

Palabras clave: Genética; Exoma; Genoma; *Microarray*.

Key words: *Genetics; Exome; Genome; Microarray.*

Pediatr Integral 2014; XVIII (8): 515-528

El entendimiento de las bases moleculares de la patología humana y la posibilidad de su estudio con aplicaciones diagnósticas y/o pronósticas avanza de manera rápida en los últimos años de la mano de los avances tecnológicos. En genética humana, el desarrollo de nuevas metodologías, como los *microarrays* y

la secuenciación de última generación, junto con los diversos proyectos internacionales para el estudio del genoma humano y su diversidad, así como de otros organismos modelo, están permitiendo el desarrollo de nuevas aplicaciones y abordajes para realizar estudios clínicos. Estas técnicas han sido ampliamente utilizadas en el campo de

la investigación, y mediante una rápida transición ya están siendo utilizadas como herramientas de diagnóstico molecular. En poco tiempo, hemos pasado de disponer solo de herramientas para el estudio molecular dirigido de algunas enfermedades, necesariamente basado en una sospecha clínica muy fundamentada, a tener la posibili-

dad de realizar el análisis completo más exploratorio del genoma de un paciente o de la parte codificante del mismo, el exoma. El objetivo de esta revisión es describir brevemente las técnicas moleculares que están siendo utilizadas habitualmente en la práctica clínica, incluyendo las nuevas tecnologías disponibles, y definir sus indicaciones ya establecidas, hoy en día, con relación a los distintos tipos de enfermedades genéticas.

Enfermedades genéticas

Las enfermedades genéticas pueden estar causadas por mutaciones genéticas, mutaciones genómicas, alteraciones cromosómicas o cambios epigenéticos, y pueden encontrarse en todas las células de un individuo o solo en un porcentaje de ellas (mosaicismo).

Las enfermedades genéticas pueden estar causadas por alteraciones que afectan a la secuencia del ADN codificante o regulador de los diversos genes (mutaciones genéticas), a la estructura o número de copias de fragmentos de un cromosoma (mutaciones genómicas), a regiones más grandes de los cromosomas o cromosomas enteros (alteraciones cromosómicas), o a modificaciones químicas sobre la secuencia del ADN (epimutaciones)⁽¹⁾.

Con relación a las enfermedades monogénicas (causadas por alteraciones en un único gen), existen 7.700 defectos genéticos listados en OMIM (*Online Mendelian inheritance of Man*), que presentan un patrón de herencia compatible con una transmisión según las leyes de Mendel o mitocondrial. De más de la mitad (unas 4.000 enfermedades), se conoce ya la base molecular y la descripción del fenotipo. Hay unas 1.700 con descripción fenotípica y patrón de herencia, pero de las que se desconoce la base molecular, y 2.000 enfermedades restantes de las que se sospecha un origen mendeliano todavía no definido⁽¹⁾. Estas enfermedades monogénicas pueden tener una herencia autosómica recesiva (necesario que las dos copias de un gen estén alteradas para que se produzca la enfermedad),

autosómica dominante (el fenotipo aparece con solo una de las dos copias del gen alterada) o, ligada al cromosoma X, tanto dominante como recesiva o intermedia (el gen causante está localizado en este cromosoma). El 15% de las enfermedades que causan disfunción mitocondrial se deben a mutaciones en el propio genoma mitocondrial y tienen un patrón de herencia exclusivamente matrilíneo (Tabla I).

Se denominan trastornos genómicos a los causados por reordenamientos en el genoma humano e incluyen: microdeleciones y microduplicaciones. La mayoría de estos trastornos están causados por la alteración en la dosis o función de genes independientes que están situados de manera contigua en el genoma⁽¹⁾. Algunos ejemplos son los síndromes de: Williams-Beuren (deleción en la banda cromosómica 7q11.23), diGeorge-velocardiofacial (deleción en la banda cromosómica

22q11.2) o de Potocki-Lupski (duplicación en la banda cromosómica 17p11.2) (Tabla I).

Las anomalías cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales. Las alteraciones numéricas constituyen cambios en la dotación total o individual de los cromosomas, e incluyen las poliploidías (cuando el número cromosómico es un múltiple del estado haploide y es mayor al número diploide) y las aneuploidías (cuando la ganancia o pérdida del cromosoma no incluye el juego completo de cromosomas). Las aneuploidías de cromosomas autosómicos enteros viables durante el desarrollo fetal son: la trisomía 21, causante del síndrome de Down, la trisomía 13, responsable del síndrome de Patau, y la trisomía 18, asociada al síndrome de Edwards (Tabla I). Otras aneuploidías frecuentes y viables afectan a los cromosomas sexuales, como: la monosomía del cromosoma X (45,X0),

Tabla I. Tipos de enfermedades genéticas y ejemplos correspondientes

<i>Tipo de enfermedad</i>	<i>Ejemplos de enfermedades</i>
Enfermedades monogénicas	
<i>Autosómica dominante</i>	Acondroplasia Neurofibromatosis tipo 1
<i>Autosómica recesiva</i>	Fibrosis quística Beta-talasemia
<i>Ligada al X</i>	Síndrome de frágil X Distrofia muscular de Duchenne
<i>Mitocondrial</i>	Neuropatía hereditaria óptica de Leber Encefalomiopatía mitocondrial
<i>Mosaicismo somático</i>	Síndrome de McCune-Albright Síndrome de Proteus
Trastornos genómicos	Síndrome de Williams-Beuren Síndrome de diGeorge/velocardiofacial Síndrome de Smith-Magenis
Anomalías cromosómicas	Síndrome de Down Síndrome de Edwards
Alteraciones de la impronta	Síndrome de Prader-Willi Síndrome de Beckwith-Wiedemann

causante del síndrome de Turner, la disomía del X en varón (47,XXY), causante del síndrome de Klinefelter, la trisomía X (47,XXX) y la disomía del Y (47,XYY).

Las alteraciones cromosómicas estructurales pueden ser equilibradas, cuando se conserva el contenido de material genético, o desequilibradas, cuando existe una pérdida o ganancia de material genético. Las alteraciones estructurales incluyen las deleciones, duplicaciones, translocaciones (intercambio de material genético entre dos cromosomas), inserciones e inversiones (rotura de material genético en dos puntos, con una reinserción invertida del fragmento), así como otros reordenamientos, como los isocromosomas y cromosomas marcadores⁽¹⁾.

Existen enfermedades genéticas que no son debidas a cambios en la secuencia del DNA, sino a modificaciones químicas sobre la misma secuencia que condicionan cambios en la expresión de los genes. Este campo es la epigenética y abarca alteraciones en la metilación del DNA y modificaciones químicas de las histonas, que son proteínas que empaquetan y regulan el DNA. Dentro de la epigenética, existe el mecanismo de impronta genómica que es relevante para ciertas enfermedades genéticas. La impronta genómica es un proceso epigenético de regulación de expresión génica durante el desarrollo, que determina que solo se exprese una de las dos copias del gen dependiendo del origen parental y que afecta a un número concreto y reducido de genes del genoma humano. Enfermedades asociadas a la alteración de este mecanismo son: el síndrome de Prader-Willi y Angelman o el síndrome de Beckwith-Wiedemann⁽¹⁾ (Tabla I).

Otro concepto relevante en enfermedades genéticas es la disomía uniparental (UPD), que se refiere a la presencia de dos cromosomas homólogos provenientes del mismo progenitor⁽¹⁾. El mecanismo de producción más frecuente es la no-disyunción de la meiosis, seguido por un mecanismo de rescate, ya sea por la duplicación del cromosoma ausente o la pérdida cro-

mosómica subyacente⁽¹⁾. Los posibles efectos de las UPD son: la aparición de enfermedades recesivas, mujeres homocigotas para enfermedades ligadas al cromosoma X, transmisión varón a varón en enfermedades ligadas al X y alteraciones del desarrollo si en el cromosoma involucrado existen regiones con impronta.

Todas las alteraciones que hemos mencionado anteriormente, genéticas, genómicas, cromosómicas o epigenéticas, pueden encontrarse solo en un porcentaje de células de un individuo y no en todo el organismo. Esto se conoce con el nombre de mosaicismo y se define como: la presencia en un individuo o tejido de más de dos líneas celulares con diferente genotipo que derivan en un único cigoto⁽¹⁾. Para presentarse en mosaicismo, la alteración debe haber ocurrido después de la formación del cigoto, durante el crecimiento de células somáticas. Estudios en diversos tejidos de personas fallecidas y en sangre y otros tejidos de personas adultas han demostrado que el mosaicismo para todo tipo de variantes genéticas es muy frecuente, incluso para grandes alteraciones cromosómicas⁽²⁾. Desde el punto de vista clínico, el concepto de mosaicismo es relevante, porque influirá en la severidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad o en la posibilidad de que aparezca una enfermedad somática por descontrol de la proliferación celular como el cáncer. Existe además, un número creciente de enfermedades causadas por mosaicismo, debidas a la aparición de mutaciones en genes concretos durante el desarrollo somático (Tabla I).

Técnicas de diagnóstico genético. Citogenética y genética molecular

Estas técnicas "tradicionales" pueden estudiar todo el material genético en los cromosomas o dirigirse al estudio de loci específicos. La elección de la técnica molecular se basará en la sospecha diagnóstica, el conocimiento de la causa genética más frecuente, la resolución de la técnica y sus ventajas y limitaciones.

Las técnicas que han sido ampliamente utilizadas a considerar en esta revisión son: el cariotipo, la hibridación *in-situ* fluorescente (FISH) sobre cromosomas, el MLPA (*Multiple Ligation-dependent Probe Amplification*) y la secuenciación de Sanger.

El cariotipo es una técnica citogenética muy fiable para la detección de anomalías cromosómicas numéricas y estructurales. El cariotipo tiene una resolución para detectar ganancias, pérdidas o cambios de posición de entre 5-10 Mb de material genético⁽³⁾ (Tabla II) y no permite detectar alteraciones de número de copia o estructura de menor tamaño. Al analizar numerosas células de manera individual, el cariotipo nos permite detectar mosaicismo para las alteraciones cromosómicas visibles. También, permite detectar inversiones y translocaciones balanceadas (sin pérdida ni ganancia de material genético), siempre que se encuentren dentro del límite de resolución. Es una técnica ampliamente utilizada en el ámbito prenatal, en estudios de infertilidad y en Oncología. Un posible inconveniente para algunas aplicaciones relativamente urgentes, como en los estudios prenatales, es el tiempo de respuesta relativamente largo; ya que, las muestras fetales obtenidas deben ser cultivadas para poder visualizar los cromosomas, requiriendo 2 o 3 semanas de cultivo.

La técnica de FISH fue desarrollada a finales de los años 80 y se basa en el marcaje con fluorescencia de una sonda de DNA complementaria a la región de interés, que es hibridada a extensiones cromosómicas en interfase o metafase⁽⁴⁾. Existen diversos tipos de sondas que se pueden utilizar, como: las sondas de pintado cromosómico, las sondas que identifican regiones relevantes de cromosomas (centroméricas o teloméricas) y las sondas específicas de *locus*. El tamaño de la sonda puede variar desde Kb a 1 Mb⁽⁴⁾. Mediante FISH, es posible detectar duplicaciones o deleciones genómicas, así como inversiones y translocaciones balanceadas. El FISH tiene mayor resolución que el cariotipo por su capacidad de detectar alteraciones cromosómicas de

Tabla II. Pruebas de diagnóstico molecular de uso habitual. Detección, resolución, tiempo de respuesta y coste actual estimado para cada prueba (Modificado de Katsanis & Katsanis, 2013).
 Abreviaturas: FISH: *Fluorescent in situ hybridization*; MLPA: *Multiple Ligation-dependent Probe Amplification*; UPD: *Disomía uniparental*

<i>Prueba genética</i>	<i>Mutaciones puntuales</i>	<i>Ganancias o pérdidas</i>	<i>Disomía uniparental</i>	<i>Reordenamientos balanceados</i>	<i>Expansión de repeticiones</i>	<i>Epimutación</i>	<i>Resolución</i>	<i>Tiempo de respuesta</i>	<i>Coste estimado</i>
Cariotipo	-	X	-	X	-	-	5-10 Mb	1 mes	150€
FISH	-	X	-	X	-	-	Tamaño de sonda	< 1 semana	250-500€
aCGH	-	X	-	-	-	-	50 – 100 Kb	1 semana	400-1.000€
SNP array	+/-	X	X	-	-	-	-	1 semana	300-800€
Secuenciación por Sanger	X	-	-	-	+/-	+/-	-	Semanas - meses	Variable
PCR y electroforesis	-	-	X	-	X	-	-	< 1 semana	150€
MLPA	+/-	X	-	-	-	MS-MLPA	10-50 zonas específicas	< 1 semana	100-200€
Captura selectiva	X	-	-	-	-	-	Genes concretos	1 semana – 1 mes	500-800€
Secuenciación de exomas	X	X	X	-	-	-	Zonas codificantes	1 semana – 1 mes	1.200-1.500€
Secuenciación de genomas	X	X	-	+/-	-	MS-Sec	pb	>1 mes	>2.500€

menor tamaño, inversiones o translocaciones balanceadas, y también mosaicismo para cualquiera de las alteraciones. Como desventajas, los datos del FISH dependen totalmente de las sondas utilizadas y la tecnología requiere un trabajo técnico importante y poco automatizable. En general, los ensayos diagnósticos por FISH requieren que exista una sospecha clínica para poder seleccionar sondas de *locus* específico de la región a estudiar. Por ejemplo, para el diagnóstico del síndrome de Williams Beuren, causado por una deleción heterocigota en el cromosoma 7q11.23, se puede utilizar una sonda del gen de la elastina (*ELN*), que se encuentra dentro de la región comúnmente delecionada. No obstante, existen algunos estudios de cribado a realizar mediante FISH. Mediante sondas subteloméricas, se puede estudiar esta región en todos los cromosomas. Dado que, entre el 2 y 10% de los pacientes con discapacidad intelectual sin causa conocida presentan reordenamientos submicroscópicos en regiones subteloméricas⁽⁴⁾, el FISH subtelomérico múltiple se convirtió en un estudio de cribado disponible antes de la existencia de *microarrays*, para el estudio de la discapacidad intelectual o retraso en el desarrollo.

El MLPA permite detectar variantes de número de copias (CNV) hasta en 40 o 50 *loci* de manera simultánea⁽⁵⁾. La técnica se basa en el uso de sondas específicas para cada *locus* con una región de tamaño variable para poder distinguir cada producto, junto con una región universal que permitirá la amplificación simultánea por PCR marcada con fluorescencia de todas las regiones y su separación por electroforesis capilar para el análisis⁽⁵⁾. Tras la normalización con controles, se determina si existe o no alteración del número de copias en cada una de las regiones estudiadas. La ventaja del MLPA radica en la posibilidad de estudiar varias regiones a la vez por un método rápido que no requiere gran infraestructura, lo que resulta en un tiempo de respuesta bajo (aproximadamente entre 1-3 días) y con bajo coste. Sin embargo, mediante el MLPA no

se podrán detectar generalmente alteraciones en mosaicismo, ni trastornos genómicos balanceados (como muchas translocaciones o inversiones). Existen ya numerosas sondas y reactivos de MLPA disponibles de manera comercial, si bien es posible hacer el diseño para el estudio de cualquier región genómica. Mediante esta técnica se pueden estudiar de manera fácil, trastornos genómicos recurrentes causados en casi todos los casos por alteraciones genómicas similares y recurrentes (síndrome de Sotos, DiGeorge, Smith-Magenis, entre otros), así como cualquier enfermedad que pudiera estar causada por deleciones y/o duplicaciones de uno o varios genes (en general entre el 2 y el 10% de las mutaciones de muchos genes). También, existe un panel para el estudio simultáneo de todas las regiones subteloméricas.

Mediante una modificación de la técnica de MLPA, “la MS-MLPA” (*methylation-specific MLPA*), se pueden estudiar también cambios en el estado de metilación del DNA. El procedimiento es similar, salvo que con cada reacción se generan dos productos: uno estándar, para detección de cambios en el número de copias, y otro tras el uso adicional de una enzima de restricción sensible a metilación, que permite cuantificar el grado de metilación del DNA en ese punto concreto. Después de la digestión con la enzima, solo se obtiene un producto de amplificación proporcional al porcentaje del DNA analizado que estuviera metilado. Las ventajas de esta técnica son que permite detectar en un mismo ensayo alteraciones en el número de copias y en el estado de metilación, analizando de manera simultánea varias regiones, y que permite cuantificar y en parte discriminar entre la metilación de ninguno, uno o los dos alelos⁽⁶⁾. El MS-MLPA es una prueba de gran utilidad para el estudio de enfermedades causadas por errores de impronta, como los síndromes de Prader-Willi, Angelman, Beckwith-Wiedemann o Russell-Silver.

Para el estudio de mutaciones puntuales en genes conocidos, la técnica

de elección es la **secuenciación por el método de Sanger**, normalmente tras amplificar previamente el fragmento o fragmentos de interés por PCR⁽⁷⁾. La secuenciación se basa en la incorporación de dinucleótidos marcados con fluorescencia que luego son detectados mediante electroforesis capilar. La ventaja de esta técnica es su alta validez analítica y clínica. Los inconvenientes son: que es *locus* específica, puede no detectar variantes estructurales, deleciones o duplicaciones, y tiene un coste-eficacia relativamente bajo cuando se requiere el estudio de un gen de gran tamaño o de varios genes⁽⁷⁾.

Nuevas metodologías

Las nuevas metodologías nos permiten estudiar globalmente el genoma, incluyendo cambios en el número de copias y algunos cambios estructurales, así como los cambios en la secuencia nucleotídica o incluso sus modificaciones químicas. Igual que con otras herramientas diagnósticas, es importante conocer las ventajas y limitaciones de estas técnicas, e informar y asesorar correctamente al paciente y familia con respecto a los posibles resultados y opciones.

Las nuevas metodologías para estudios del genoma están transformando de manera rápida la práctica clínica, con la aparición de nuevas guías clínicas para diagnóstico y seguimiento de múltiples enfermedades genéticas (y no genéticas).

Las **plataformas de hibridación genómica comparativa en *microarrays* (aCGH)**, inicialmente desarrolladas para detectar alteraciones genómicas en cáncer, revolucionaron el mundo de la citogenética. Esta técnica se basa en la cohibridación del DNA a testar y el DNA control marcados con diferentes fluorocromos a un soporte sólido que contiene fragmentos de DNA inmovilizados (sondas). La competición de la hibridación permite detectar ganancias o pérdidas de material en la muestra del paciente respecto al control. La resolución depende del tamaño de los

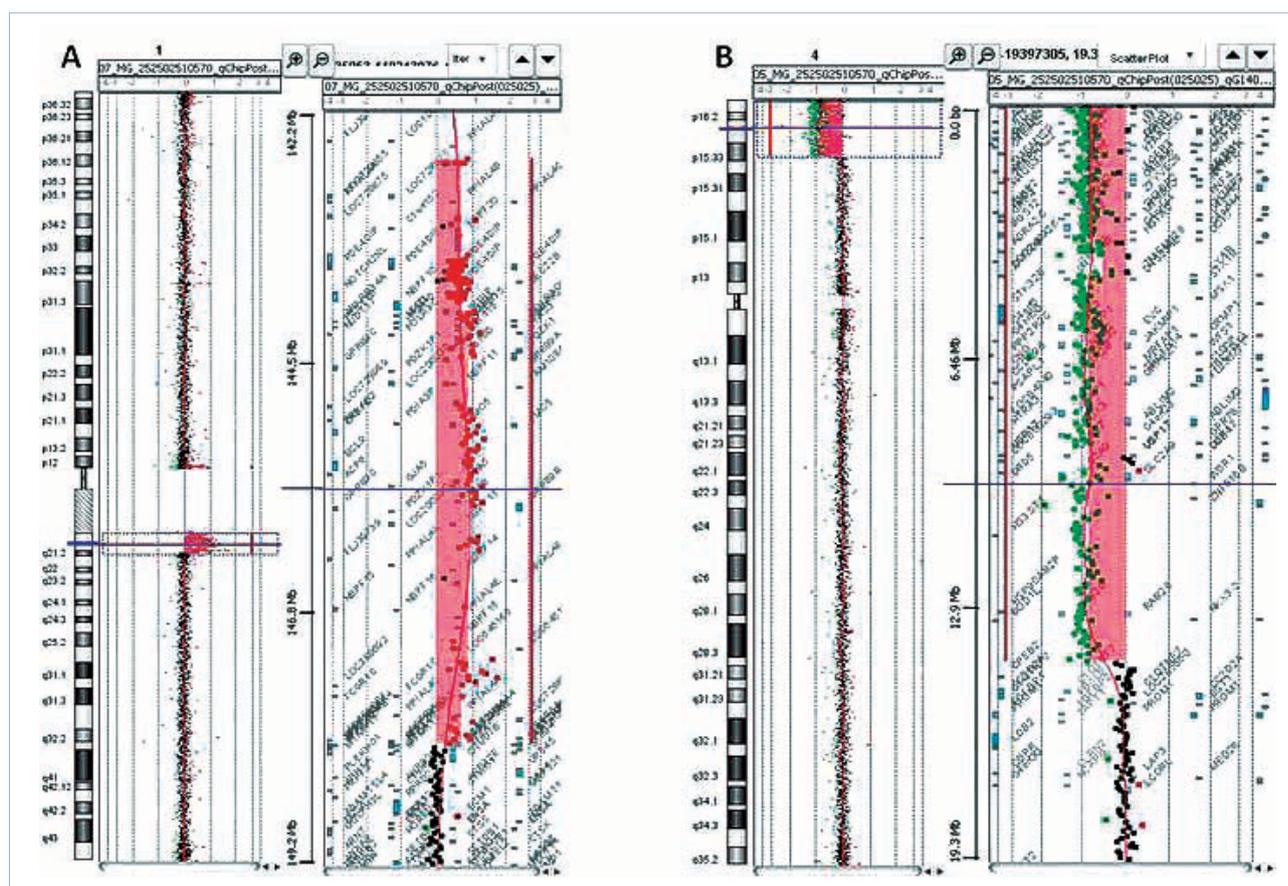


Figura 1. Cariotipo molecular por *microarray* de oligonucleótidos e hibridación genómica comparada (CGH). **A.** Idiograma del cromosoma 1 y patrón de hibridación de sondas, mostrando una ganancia de material genético en el probando en la banda cromosómica 1q21.1 cerca del centrómero de unas 5 Mb (puntos rojos desviados de la media, hacia +1), compatible con el diagnóstico de trisomía parcial por duplicación 1q21.1, pudiendo corresponder a un cromosoma marcador extra (precisaría cariotipo para confirmar). **B.** Idiograma del cromosoma 4 y patrón de hibridación de sondas mostrando una pérdida de material genético en la banda cromosómica 4p16.3 distal de unas 14 Mb (puntos verdes desviados de la media hacia -1), compatible con el diagnóstico de síndrome de Wolf-Hirschhorn).

fragmentos de DNA inmovilizados, así como de su densidad y la distancia que existe entre ellos. Cuanto más pequeño sea el fragmento de DNA utilizado como sonda y más cerca se encuentren cada dos sondas consecutivas, mayor la resolución. Inicialmente, se utilizaban como sondas fragmentos de DNA humanos de un tamaño de 100-200 Kb, crecidos en cromosomas artificiales de bacterias (BACs). En la actualidad, se utilizan fundamentalmente sondas de oligonucleótidos que tienen un tamaño entre 25-75 pb⁽³⁾ (Fig. 1). Mediante aCGH podremos detectar ganancias o pérdidas de material genético en todas las regiones del genoma cubiertas por las sondas, en general casi todo el genoma, excluyendo las regiones repetitivas cuyo análisis no

es interpretable. Las ventajas de esta técnica son su mayor sensibilidad y poder de resolución respecto a técnicas previas (para detectar deleciones, duplicaciones o reordenamientos desbalanceados), la posibilidad de automatización y un menor tiempo de entrega de resultados ya que no se requiere cultivo celular para la obtención del DNA⁽⁸⁾. Como limitaciones, el aCGH no detecta alteraciones cromosómicas balanceadas (inversiones o translocaciones), reordenamientos en regiones no cubiertas por las sondas, disomías uniparentales ni variaciones en regiones repetitivas, como las expansiones de tripletes⁽⁸⁾. También, puede ser difícil detectar alteraciones afectando a todos los cromosomas (poliploidías) y mosaicismos de bajo grado (cuando la alte-

ración está en un porcentaje bajo de las células desde las que se obtuvo el DNA, <20-30%)⁽⁹⁾.

Un tipo de *microarray* de gran resolución basado en oligonucleótidos es el que incluye polimorfismos de un nucleótido (SNPs). Aporta información sobre genotipos de SNPs en todo el genoma y permite también hacer estudios de asociación con rasgos y enfermedades complejas⁽³⁾. Para poder obtener el genotipo concreto en cada SNP, solo se marca la muestra del caso, se hibrida al *microarray* y se cuantifica la señal en cada punto. Esta técnica permite detectar, al igual que el aCGH, ganancias y pérdidas de material genético en todo el genoma. Además, los SNPs nos permiten detectar pérdidas de heterocigosidad, disomías uniparentales y regiones idénticas por

descendencia⁽³⁾ (Fig. 2). Los *arrays* de SNPs son también más sensibles para detectar reordenamientos presentes en mosaïcismo. Dependiendo del *microchip*, se pueden analizar hasta varios millones de SNPs en un solo ensayo.

Tanto los aCGH como los *microarrays* de SNPs constituyen lo que se denomina cariotipado molecular, que permite diagnosticar reordenamientos en cualquier lugar del genoma, tanto trastornos genómicos recurrentes como no recurrentes. Ofrecen un mayor rendimiento diagnóstico (15-20%) comparado con el cariotipo⁽⁹⁾, por lo que se han convertido en técnicas de elección iniciales para el estudio etiológico de cuadros de discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y/o anomalías congénitas no bien definidas clínicamente. El cariotipo debería reservarse como indicación primaria para el estudio de pacientes con cuadros cromosómicos reconocibles (como síndrome de Down), casos con historia familiar de reordenamientos cromosómicos y en el estudio de la infertilidad y/o abortos múltiples⁽⁹⁾.

Existen además muchos estudios en el ámbito prenatal que comparan el rendimiento del cariotipo convencional respecto al cariotipado molecular por *microarrays* en muestras fetales. Los *microarrays* incrementan en un 5-10% la tasa de detección de alteraciones cromosómicas relevantes en embarazos de alto riesgo y un 1-2% en los embarazos de bajo riesgo⁽¹⁰⁾. No obstante, también hay que mencionar que estas técnicas de más resolución pueden detectar más variantes de significado incierto, que son difíciles de interpretar y asesorar. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología conjuntamente con la Sociedad de Medicina Materno-Fetal han consensuado recomendaciones para el uso del cariotipado molecular en el ámbito prenatal. Está absolutamente indicado tras la detección ecográfica de más de una anomalía estructural mayor fetal y en los casos de muerte fetal intrauterina o mortinatos. Si se decide hacer una prueba prenatal invasiva en embarazos con feto estructuralmente normal, se debería dar la opción de realizar un

cariotipo convencional o uno molecular por *microarray*. En cualquier caso, es imprescindible realizar siempre una sesión de asesoramiento genético previo a la prueba y obtener un consentimiento informado⁽¹¹⁾.

La **secuenciación de alto rendimiento o de nueva generación (Next-generation sequencing, NGS)** empezó en el año 2005 con un nuevo tipo de secuenciadores que, bajo un principio similar a los *microarrays*,

generaban secuencias cortas (35-500 pb) que eran inmovilizadas en un soporte sólido para luego ser secuenciadas⁽¹²⁾. Desde entonces, la tecnología de NGS ha ido creciendo en eficacia y reduciendo precios, en menos tiempo y con mayor validez analítica⁽⁷⁾. Actualmente, existen diferentes plataformas disponibles (Roche 454, Ion Torrent/Proton, Illumina, SOLiD) que varían en el soporte, el método de secuenciación y la detección de las secuencias⁽¹²⁾.

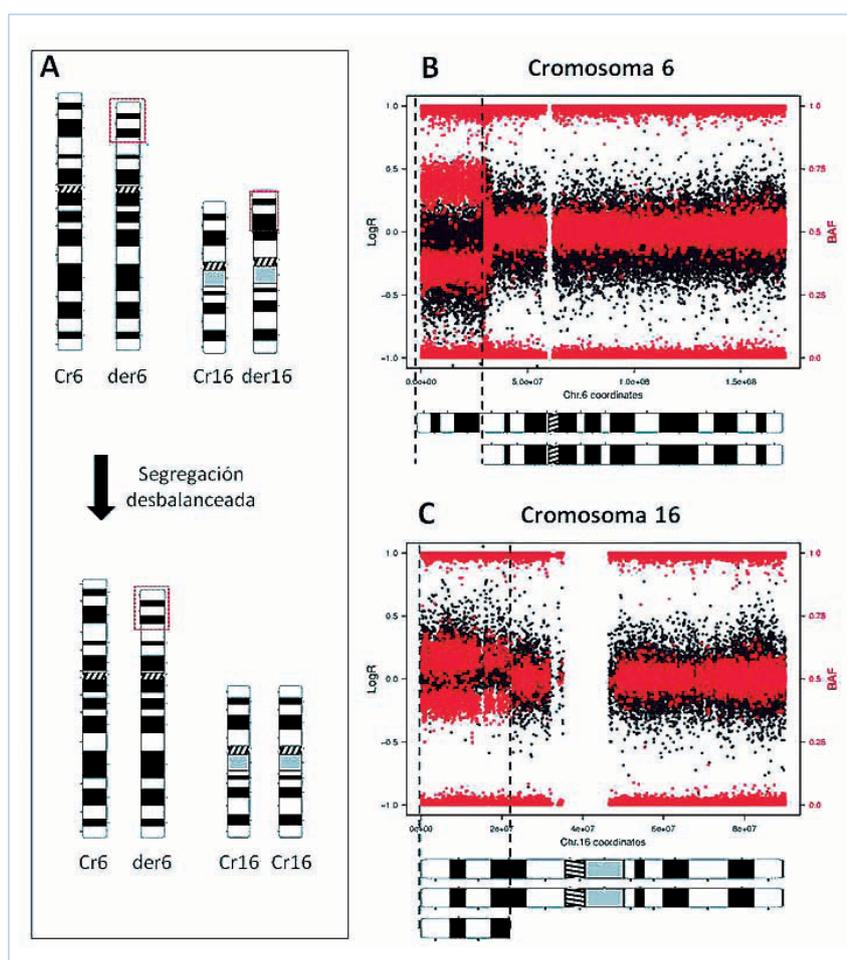


Figura 2. Cariotipo molecular por *microarray* de SNPs. Los *microarrays* de SNPs nos aportan información de dosis total de hibridación (puntos negros, cuantificados como una relación logarítmica LRR, con valores normales alrededor de 0) y de la dosis relativa de un alelo con respecto al otro denominada BAF (puntos rojos, con tres posibles valores: 1 o 0 cuando los dos cromosomas tienen el mismo nucleótido, y 0,5 en condiciones normales cuando el individuo es heterocigoto). **A.** Esquema representativo de una translocación recíproca entre los cromosomas 6p y 16p, con segregación desbalanceada en un porcentaje de células somáticas (en mosaïcismo), que ocasiona la pérdida de material genético de 6p y ganancia de 16p que se observa en los *microarrays* mostrados en B y C. **B.** Patrón del *microarray* de SNPs del cromosoma 6 mostrando la delección de unas 25 Mb en 6p en mosaïcismo, junto con el idiograma representando la alteración descrita. **C.** Patrón del *microarray* de SNPs del cromosoma 16 mostrando la duplicación de unas 22 Mb en 16p, junto con el idiograma que representa la alteración descrita.

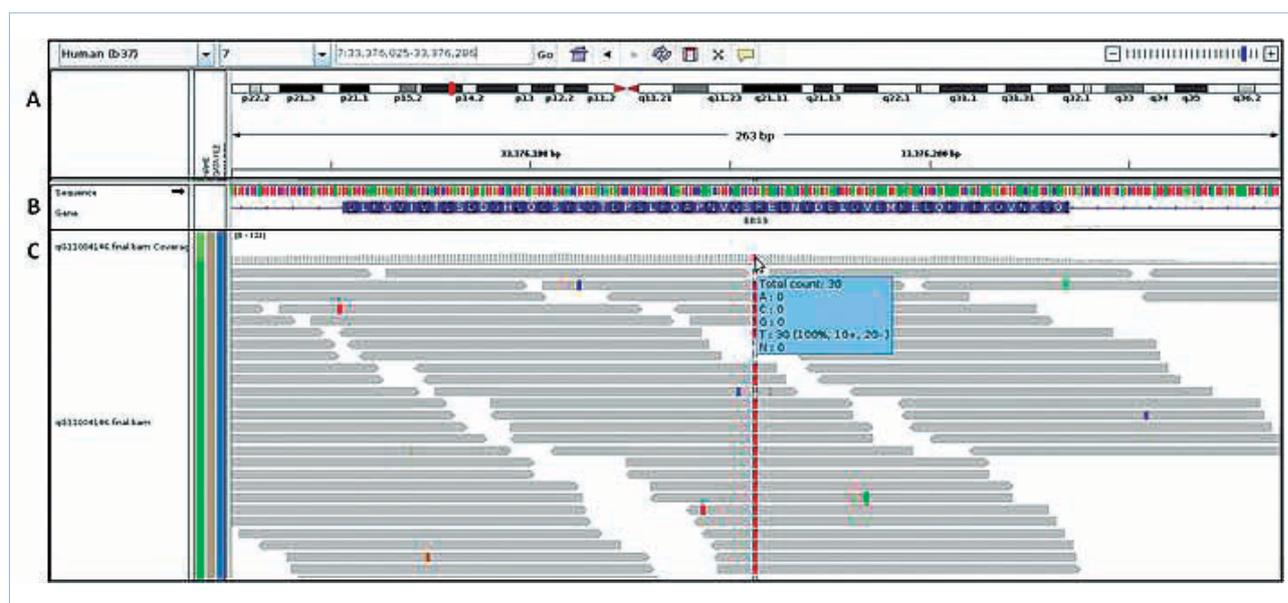


Figura 3. Resultado de la alteración encontrada por secuenciación de exoma en un paciente diagnosticado de síndrome de Bardet-Biedl. **A.** Idiograma del cromosoma 7, con la localización del gen *PTHB1/BBS9* (7p14.3) marcada en rojo. **B.** Secuencia del gen y de aminoácidos del exón donde ha ocurrido el cambio. **C.** Alineamiento de todas las lecturas de la secuencia realizadas en la región; en rojo está marcada la sustitución detectada en cada lectura y su localización respecto al gen (Modificado de Martos Moreno, Rodríguez-Santiago, González Gutiérrez-Solana, Pérez-Jurado, & Argente, 2013).

Las aplicaciones de la NGS en la práctica clínica con fines diagnósticos, incluyen: la secuenciación del genoma completo y la secuenciación de capturas selectivas de genes, regiones concretas o de todas las regiones codificantes o exoma⁽¹²⁾. Estas capturas selectivas, que combinan tecnologías de selección por hibridación similar a los *microarrays* seguidas de la secuenciación de lo seleccionado, se han desarrollado para minimizar el coste final de la secuenciación del genoma, a la vez que se reduce la complejidad del análisis. La intensidad de la cobertura (*“depth of coverage”*) es el número de veces que una base del genoma ha sido secuenciada. Cuanto mayor cobertura, mayor es la fiabilidad del método sin falsos negativos ni positivos, y es posible incluso detectar variantes presentes en mosaicismo. No obstante, las variantes detectadas por NGS suelen todavía ser confirmadas posteriormente, mediante otros métodos como la secuenciación de Sanger, para darles validez diagnóstica y permitir el estudio de otros familiares del caso índice si procede.

La **captura selectiva para NGS** está indicada para enfermedades que pueden estar causadas por mutaciones en

varios genes diferentes (heterogeneidad de *locus*), cuando ya se conocen bien cuáles son los genes involucrados⁽⁷⁾. Si hay heterogeneidad, el estudio por secuenciación clásica gen a gen es muy costoso. Se han desarrollado paneles de captura y NGS para diversas enfermedades o grupos de enfermedades. Las ventajas de la captura selectiva y NGS son: su bajo coste por base secuenciada, alta precisión, relativa facilidad para la manipulación e interpretación de los resultados con corto tiempo de respuesta y menor riesgo de obtener hallazgos de significado incierto⁽⁷⁾. Por el contrario, las limitaciones incluyen: la necesidad de rediseñar el experimento si se desea incluir nuevos genes y que no permiten investigar para identificar nuevos genes causales de la enfermedad⁽¹²⁾.

El exoma se refiere a las regiones codificantes y reguladoras identificadas de todos y cada uno de los genes del genoma (funcionales como proteínas o RNAs), lo que supone aproximadamente el 1-1,5% del genoma completo (30-70 Mb)⁽¹³⁾. La **secuenciación del exoma** supone una buena estrategia para buscar mutaciones causales de enfermedades mendelianas (Fig. 3).

Además de la reducción de material genético a secuenciar respecto al genoma completo, se estima que el 85% de las mutaciones causantes de enfermedad se encuentran localizadas en estas regiones codificantes y funcionales del genoma⁽⁷⁾. En relación a la técnica, los pasos son los mismos que en cualquier captura selectiva seguida de NGS. Se requiere un gran soporte bioinformático y conocimientos de genética para el análisis y detección de las variantes que son relevantes para la patología en estudio. Cada exoma contiene aproximadamente 10.000 variantes no-sinónimas (causa un cambio en el aminoácido) respecto al exoma de referencia, en número variable dependiendo de la etnia y los métodos de detección⁽¹³⁾. Además de los filtros técnicos para evitar artefactos (falsos positivos), para filtrar la información importante derivada de NGS se deben considerar varios factores: la frecuencia, en cada variante en la población control disponible, el tipo de variante (si causa o no un cambio en la proteína), la compatibilidad con el modo de herencia de la enfermedad (variantes en uno o los dos alelos del gen, o en el cromosoma X), la función conocida o

predicha del gen afectado (compatible o no con el fenotipo de enfermedad) y la predicción de patogenicidad de la variante concreta, para lo que se dispone de diversos algoritmos. Se estima que cada individuo puede tener entre 50 y 100 mutaciones en estado heterocigoto, un porcentaje de las cuales podría causar un trastorno Mendeliano si se presentara en homocigosis⁽¹³⁾. La secuenciación de exoma está indicada para detectar mutaciones responsables de enfermedades con gran heterogeneidad genética y/o fenotípica. En el estudio de 250 individuos con diferentes fenotipos neurológicos aislados (retraso psicomotor, discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, convulsiones) o asociados a otros problemas, el análisis del exoma tuvo una tasa de rendimiento diagnóstico del 25% (en 62 casos se encontró la causa molecular)⁽¹³⁾. En los distintos artículos publicados hasta la fecha, el rendimiento diagnóstico de la secuenciación del exoma para enfermedades monogénicas oscila entre 10-54% según un informe especial del Centro de Evaluación Tecnológica⁽⁷⁾.

Una característica de estas técnicas es que permiten detectar alteraciones en cualquier gen del genoma, incluso las variantes que no estén relacionadas con la enfermedad por la que se indicó el estudio. Existe todavía bastante controversia, incluso entre los profesionales del área, en cómo se debería proceder con estos hallazgos incidentes, relativos a problemas sobre los que no se ha consultado. Además de informar de su posible detección, el consenso más general es que, al menos deben investigarse los datos por si se detectara alguna variante claramente patogénica y sobre la que se pueda recomendar una acción clara en beneficio de la salud del paciente. Un ejemplo serían las mutaciones con clara susceptibilidad a cáncer precoz y alta penetrancia, que indicarían la conveniencia de establecer un programa de seguimiento específico para su prevención o tratamiento precoz.

Por último, la secuenciación del genoma completo es la técnica que mayor cantidad de información nos

puede aportar. Con ella se obtiene información, tanto de las regiones codificantes como de las regiones no-codificantes, y tiene gran efectividad para detectar variaciones estructurales del genoma incluyendo puntos de rotura de algunos reordenamientos equilibrados. Por ahora su uso como herramienta diagnóstica en el ámbito clínico, se han aplicado solo a casos específicos. No obstante, ya hay datos que demuestran una utilidad clara con mejoría del rendimiento frente a los sistemas de captura, siendo la tasa de detección de mutaciones patogénicas superior al 50% en un estudio de 50 pacientes con diversos cuadros clínicos analizados junto con muestras de los padres⁽¹⁴⁾. Es de esperar que las indicaciones clínicas se implementen de manera progresiva y a corto plazo, siendo ya un recurso a considerar en aquellos casos en los que se han agotado otras herramientas sin llegar al diagnóstico o para identificar puntos de rotura cromosómicos en alteraciones balanceadas⁽¹³⁾. Las ventajas de estudiar exoma o genoma son ausencia de sesgo previo al analizar los datos, posibilidad de reanálisis en el futuro, técnica automatizable y posibilidad de detectar mosaicismo⁽¹²⁾. Algunas limitaciones dependen de la existencia de regiones que pueden no alcanzar una buena cobertura, debido a problemas técnicos o características de la secuencia. Otras limitaciones derivan de estudios de exoma y genoma completo, derivan de la gran cantidad de información generada, planteando mayor dificultad para analizar e interpretar los datos (además de dificultades para su almacenamiento informático), así como el mayor riesgo de encontrar hallazgos de significado incierto y variantes incidentes⁽¹²⁾.

NGS en el diagnóstico prenatal no invasivo

Actualmente, existe disponible una prueba prenatal no invasiva para cribado de aneuploidías y algunos trastornos genómicos recurrentes, que se basa en la secuenciación de nueva generación.

La NGS también ha jugado un papel fundamental para el desarrollo de herramientas de estudio prenatal, sobre todo para el estudio no invasivo mediante el análisis de DNA fetal en sangre materna. Tras múltiples intentos para establecer pruebas fiables no invasivas para la detección de aneuploidías, como la trisomía 21 fetal y otras enfermedades genéticas, usando sangre materna como fuente de obtención de DNA o células fetales⁽⁸⁾, la disponibilidad de NGS ha permitido alcanzar ese hito^(15,16). En el plasma sanguíneo circula DNA libre (pequeñas moléculas protegidas por su unión a histonas en nucleosomas) derivado de células de diversos orígenes que han sufrido apoptosis. Aproximadamente, el 10% del DNA circulante en plasma de una mujer embarazada es de origen fetal⁽¹⁷⁾. Mediante NGS de dicho DNA plasmático, se secuencian fragmentos especialmente enriquecidos para regiones de interés, y tras su alineamiento con el genoma de referencia y análisis informático se determina si existe un exceso o déficit de secuencias de un cromosoma entero o una porción del mismo⁽¹²⁾.

Estas pruebas prenatales no invasivas son una alternativa al triple cribado bioquímico y ecográfico del primer o segundo trimestre para posibles aneuploidías fetales, con una sensibilidad o tasa de detección y especificidad muy buenas: 99,5% con 0,1% de falsos positivos para la trisomía 21, 97% y 0,1% para la trisomía 18, y 79% y 0,1% para la trisomía 13⁽¹⁸⁾. Al ser todavía una prueba de cribado, un resultado positivo deberá confirmarse mediante una prueba invasiva. En este momento, la mayor limitación de este cribado es el coste económico de la prueba.

Esta tecnología permite también detectar microdeleciones⁽¹⁹⁾. En un estudio en que se analizaron 8 síndromes de microdeleción (1p36, Cri-du-chat, DiGeorge, Wolf-Hirschhorn, Prader Willi, Angelman, Miller-Dieker y Phelan-McDermid), la tasa de detección fue de entre el 92,3% y el 97,2%⁽¹⁹⁾. Desde entonces, en algunas pruebas optimizadas y distribuidas comercialmente para el diagnóstico

prenatal no invasivo, se ha incluido el cribado de varios síndromes de microdelección (22q11, 5p-, 1p36, 15q11) y dos aneuploidías (trisomía 16 y 22), además de las tres aneuploidías más comunes (trisomías 21, 18 y 13)⁽¹⁹⁾.

Detección de portadores por NGS

El test de detección de portadores tiene como objetivo identificar aquellas parejas en las que ambos son portadores de la misma enfermedad para prevenir el riesgo de ocurrencia de una enfermedad recesiva.

A pesar de que las enfermedades mendelianas son infrecuentes en la población general, si las agrupamos son la causa de aproximadamente el 20% de la mortalidad infantil y de aproximadamente el 10% de hospitalizaciones pediátricas⁽²⁰⁾. Además de trabajos históricos mediante los que se ha conseguido reducir la incidencia de algunas enfermedades genéticas en poblaciones de riesgo, como las talasemias en la isla de Cerdeña, existen ya recomendaciones para el asesoramiento y cribado de poblaciones con mayor riesgo de padecer ciertas patologías. Por ejemplo, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomienda a individuos con ascendencia judía, realizar un cribado para las enfermedades de Tay-Sachs, Canavan, fibrosis quística y disautonomía familiar⁽²¹⁾. En cuanto a la población general, las recomendaciones mínimas de la ACOG y el Colegio de Genética y Genómica Médica son ofrecer un cribado de fibrosis quística a todas las mujeres en edad reproductiva y de síndrome de Frágil X a todas las que tengan historia familiar sugere⁽²²⁾. El objetivo de estos cribados es identificar parejas de riesgo (ambos portadores de enfermedad autosómico recesiva o mujeres portadoras de enfermedades recesivas ligadas al X), para poder prevenir la ocurrencia de la enfermedad. En un estudio poblacional mediante NGS de mutaciones en genes responsables de 448 enfermedades recesivas pediátricas con

manifestaciones clínicas severas, se detectó que la media de mutaciones en heterocigosis por individuo era de 2,8⁽²³⁾. La especificidad de la técnica utilizada fue del 99,96% y la sensibilidad de aproximadamente el 95% para la detección de variantes.

Existen ya varios paneles generales y específicos de población con distribución comercial para la detección de posibles portadores de enfermedades recesivas severas y de inicio en edad infantil⁽²³⁾. Estos paneles de cribado se pueden ofrecer a parejas prospectivas previamente a la toma de decisiones reproductivas, y podrían estar claramente recomendados para parejas con alto riesgo de padecer enfermedades mendelianas recesivas, como las pertenecientes a poblaciones con alta tasa de consanguinidad. También pueden aplicarse a la detección de portadores en donantes de gametos, para poder así seleccionar el receptor compatible y minimizar el riesgo de tener un hijo afecto por estas enfermedades⁽²³⁾.

De la misma manera que con todas las pruebas moleculares mencionadas en sus aplicaciones diagnósticas, es muy importante el asesoramiento genético pre-test y post-test, en el caso de las pruebas de cribado de portadores preconcepcionales. Durante la sesión de asesoramiento pre-test, se deberá informar sobre las limitaciones del estudio, el riesgo residual de tener un hijo afecto y las implicaciones que podrían tener los resultados para otros familiares.

Conclusiones

Existe una gran variedad de técnicas de análisis genéticos disponibles para el estudio del genoma humano, incluyendo nuevas tecnologías con alta capacidad de análisis y alta sensibilidad para la detección de anomalías genéticas responsables de enfermedades. Estos avances tecnológicos están cambiando de manera progresiva las pautas recomendables de actuación para el correcto diagnóstico de las diversas enfermedades y el asesoramiento de las familias. A pesar de la utilidad

de varias de las técnicas para cribado diagnóstico, incluso en casos sin buena definición clínica, todavía es y será muy importante la orientación diagnóstica de cada caso previa a la selección de la pruebas, así como conocer la prueba a solicitar, sus indicaciones, limitaciones y los posibles resultados, tanto esperados como los riesgos de hallazgos incidentales e inesperados. Antes de solicitar una prueba genética, es necesario que se ofrezca un adecuado asesoramiento genético por profesionales formados, durante el cual se discutirán las implicaciones de la prueba tanto para el probando como para sus familiares, los posibles resultados (positivo, negativo, incierto, incidentales) y el manejo que se seguirá en cada uno de los posibles escenarios, incluyendo el caso de encontrarnos con hallazgos incidentales o inciertos. Hay que resaltar también la importancia de ofrecer toda la información mencionada por escrito y obtener un consentimiento informado firmado por el paciente y/o familia.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

1. Genética Médica. In: *Medicina Interna Farreras Rozman*. 17th ed. Barcelona: Science, Elsevier Science Health; 2012: 1107-1204.
2. Jacobs KB, Yeager M, Zhou W, et al. Detectable clonal mosaicism and its relationship to aging and cancer. *Nat Genet*. 2012; 44(6): 651-8. doi: 10.1038/ng.2270.
3. Lonardo F. Genomic microarrays in prenatal diagnosis. *World J Med Genet*. 2013; 3(4): 14. doi: 10.5496/wjmg.v3.i4.
4. Bishop R. Applications of fluorescence in situ hybridization (FISH) in detecting genetic aberrations of medical significance. *Biosci Horizons*. 2010; 3(1): 85-95. doi: 10.1093/biohorizons/hzq009.
5. Stuppia L, Antonucci I, Palka G, Gatta V. Use of the MLPA Assay in the Molecular Diagnosis of Gene Copy Number Alterations in Human Genetic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2012; 13(3): 3245-76. doi: 10.3390/ijms13033245.
6. Nygren AOH, Amezziane N, Duarte HMB, et al. Methylation-specific MLPA (MS-MLPA): simultaneous detection of CpG methylation and copy number changes of up to 40 sequences.

- Nucleic Acids Res.* 2005; 33(14): e128. doi: 10.1093/nar/gni127.
7. Special report: exome sequencing for clinical diagnosis of patients with suspected genetic disorders. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ.* 2013; 28(3): 1-4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24066368>. Accessed May 20, 2014.
 8. Bianchi DW. From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges. *Nat Med.* 2012; 18(7): 1041-51. doi: 10.1038/nm.2829.
 9. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010; 86(5): 749-64. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006.
 10. Armengol L, Nevado J, Serra-Juhé C, et al. Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis. *Hum Genet.* 2012; 131(3): 513-23. doi: 10.1007/s00439-011-1095-5.
 11. Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(6): 1374-7. doi: 10.1097/01.AOG.0000438962.16108.d1.
 - 12.* Rodríguez-Santiago B, Armengol L. Tecnologías de secuenciación de nueva generación en diagnóstico genético pre- y postnatal. *Diagnóstico Prenat.* 2012; 23(2): 56-66. doi: 10.1016/j.diapre.2012.02.001.
 - 13.* Rabbani B, Tekin M, Mahdieh N. The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. *J Hum Genet.* 2014; 59(1): 5-15. doi: 10.1038/jhg.2013.114.
 14. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature.* 2014; 511(7509): 344-7. doi: 10.1038/nature13394.
 15. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(42): 16266-71. doi: 10.1073/pnas.0808319105.
 16. Chiu RWK, Chan KCA, Gao Y, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(51): 20458-63. doi: 10.1073/pnas.0810641105.
 17. Gregg AR, Gross SJ, Best RG, et al. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Genet Med.* 2013; 15(5): 395-8. doi: 10.1038/gim.2013.29.
 18. Alonso J. Opinion on a new and Challenging Tool in Prenatal Counseling: Non invasive Prenatal Testing by Fetal Cell-Free DNA in Maternal Blood. *J Heal Med Informatics.* 2013; 4(4). doi: 10.4172/2157-7420.1000138.
 19. Rabinowitz M, Savage M, Pettersen B, Sigurjonsson S, Hill M, Zimmermann B. Noninvasive Cell-Free DNA-Based Prenatal Detection of Microdeletions Using Single Nucleotide Polymorphism-Targeted Sequencing. *Obstet Gynecol.* 2014; 123 Suppl :167S. doi: 10.1097/01.AOG.0000447172.98639.e5.
 20. Kumar P, Radhakrishnan J, Chowdhary MA, Giampietro PF. Prevalence and patterns of presentation of genetic disorders in a pediatric emergency department. *Mayo Clin Proc.* 2001; 76(8): 777-83. doi: 10.1016/S0025-6196(11)63220-5.
 21. ACOG Committee Opinion No. 442: Preconception and prenatal carrier screening for genetic diseases in individuals of Eastern European Jewish descent. *Obstet Gynecol.* 2009; 114(4): 950-3. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181bd12f4.
 22. ACOG Committee Opinion No. 469: Carrier screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(4): 1008-10. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181fae884.
 23. Kingsmore S. Comprehensive carrier screening and molecular diagnostic testing for recessive childhood diseases. *PLoS Curr.* 2012; e4f9877ab8ffa9. doi: 10.1371/4f9877ab8ffa9.
 - 24.* Katsanis SH, Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. *Nat Rev Genet.* 2013; 14(6): 415-26. doi: 10.1038/nrg3493.
 25. Martos Moreno GÁ, Rodríguez-Santiago B, González Gutiérrez-Solana L, Pérez-Jurado LA, Argente J. [Bardet-Biedl syndrome: Diagnostic usefulness of exome sequencing]. *An Pediatr (Barc).* 2013. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.09.005.

Bibliografía recomendada

- Katsanis SH, Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. *Nat Rev Genet.* 2013; 14(6):415-26. doi: 10.1038/nrg3493.
- Artículo de revisión enfocado en las técnicas moleculares disponibles, los factores a tomar en cuenta al momento de seleccionar la técnica, así como posibles resultados, consideraciones éticas y el costo. La revisión incluye definiciones de los términos y estudio de casos.
- Rodríguez-Santiago B, Armengol L. Tecnologías de secuenciación de nueva generación en diagnóstico genético pre- y postnatal. *Diagnóstico Prenat.* 2012; 23(2): 56-66. doi: 10.1016/j.diapre.2012.02.001.
- Es un artículo enfocado en la tecnología de secuenciación de última generación, incluye un breve resumen acerca de la tecnología, las diferentes plataformas disponibles, ventajas e inconvenientes con respecto a técnicas tradicionales y las aplicaciones en el diagnóstico genético pre- y postnatal.
- Rabbani B, Tekin M, Mahdieh N. The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. *J Hum Genet.* 2014; 59(1): 5-15. doi: 10.1038/jhg.2013.114.
- Artículo de revisión enfocado en la aplicación de la secuenciación del exoma en la genética médica y su utilidad en algunos trastornos, con ejemplos de enfermedades monogénicas con etiología desconocida, fenotipos con gran heterogeneidad genética, trastornos de movimiento y cáncer.
- Kingsmore S. Comprehensive carrier screening and molecular diagnostic testing for recessive childhood diseases. *PLoS Curr.* 2012; e4f9877ab8ffa9. doi: 10.1371/4f9877ab8ffa9.
- Artículo de revisión sobre las pruebas de detección de portadores, que incluye una breve descripción de las técnicas, su relevancia en salud pública y los diferentes escenarios clínicos en los que podrían ser utilizadas.
- Gregg AR, Gross SJ, Best RG, et al. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Genet Med.* 2013; 15(5): 395-8. doi: 10.1038/gim.2013.29.
- Revisión de consenso del Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG), en relación a las pruebas prenatales no invasivas. Es un artículo enfocado a la práctica clínica que incluye una explicación acerca de las limitaciones técnicas y la información que debería ser comentada en las sesiones de asesoramiento pre- y post test.

Caso clínico

Niño de 2 años y 7 meses, cuyos padres (etnia árabe) solicitan estudio por obesidad mantenida desde el nacimiento, ya con macrosomía neonatal (peso al nacimiento de 4.200g), a pesar de una ingesta alimentaria referida como adecuada.

Antecedentes familiares

Padres de etnia árabe y consanguinidad en segundo grado. No obesos.

Antecedentes personales

Al nacimiento se detectó polidactilia en las 4 extremidades. Leve retraso del desarrollo psicomotor, con mayor afectación en el área de lenguaje.

Exploración física

Índice de masa corporal +5,6 DE, talla en el percentil 90.

Abundante panículo adiposo de distribución generalizada, de predominio abdominal. Polidactilia postaxial en las 4 extremidades, con sindactilia parcial entre el 5° y 6° dedos de los pies. Pene de tamaño 2 x 1 cm y escaso desarrollo de la bolsa escrotal, con testes presentes de 1 cc de volumen y consistencia normal. *Nistagmus* vertical bilateral.

En el estudio oftalmológico, se objetivó distrofia retiniana bilateral (retinitis pigmentaria), miopía magna y catarata polar posterior en ojo derecho.

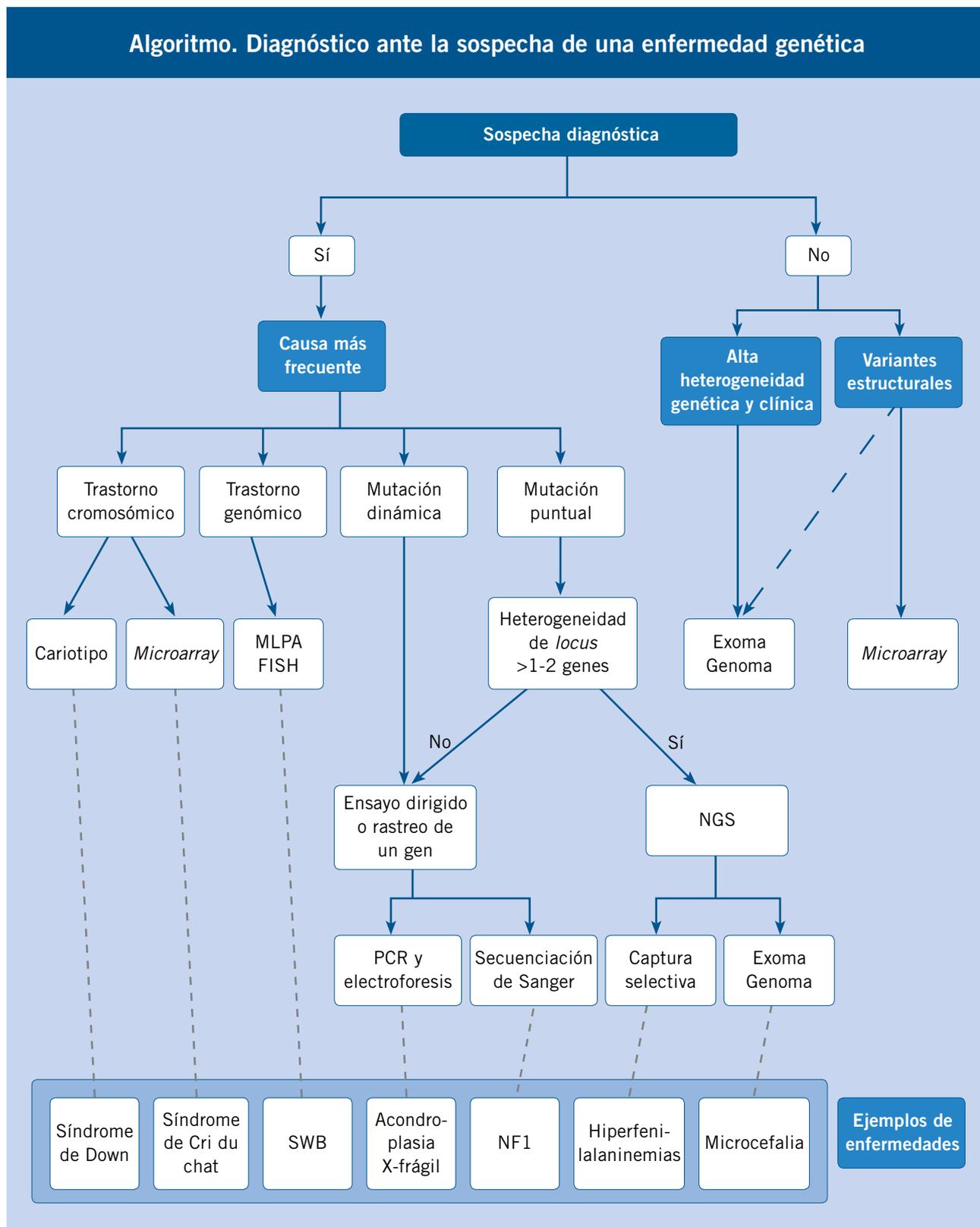
Exploraciones complementarias

Se realizaron las siguientes exploraciones con resultado normal:

Hemograma, bioquímica sérica, hormonas tiroideas, insulina y perfil lipídico.

Cariotipo: 46, XY.

Algoritmo. Diagnóstico ante la sospecha de una enfermedad genética



Propuesta de algoritmo diagnóstico actual, para decidir la prueba genética indicada ante cada tipo de enfermedad genética o sospecha clínica. Este algoritmo estará sujeto a cambios conforme a los avances tecnológicos y la instauración de nuevas metodologías en la práctica clínica.

SWB (síndrome de Williams-Beuren), NF1 (Neurofibromatosis tipo 1).



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Nuevas metodologías en el estudio de enfermedades genéticas y sus indicaciones

6. Con respecto a las causas de algunas enfermedades genéticas, la disomía uniparental consiste en:

- La existencia de doble dosis de material genético de un progenitor respecto al otro.
- La pérdida de material genético en una región cromosómica concreta.
- Una alteración en la estructura y conformación de los cromosomas.
- La presencia de dos cromosomas homólogos en cada célula procedentes del mismo progenitor.
- El resultado del intercambio de material genético entre cromosomas no homólogos.

7. ¿Cuál sería la técnica de elección para el diagnóstico molecular de las siguientes enfermedades genéticas? ENLAZA las respuestas correctas:

- Síndrome de Turner.
- Síndrome de Williams Beuren.
- Síndrome de Beckwith-Wiedemann.
- Acondroplasia.

- Secuenciación por Sanger.
- Cariotipo.
- FISH.
- MS-MLPA.

- A-2, B-3, C-4, D-1.
- A-3, B-4, C-1 y D-2.
- A-1, B-2, C-3 y D-4.
- A-1, B-4, C-3 y D-2.
- A-2, B-1, C-4 y D-3.

8. Con respecto a las nuevas metodologías, ¿qué técnica utilizaría para las siguientes enfermedades?

- Microcefalia severa aislada.

B. Discapacidad intelectual.

C. Feto con múltiples malformaciones.

D. Probable síndrome de Noonan.

1. *Array* CGH.

2. Exoma.

- A-1, B-1, C-2 y D-1.
- A-2, B-2, C-2 y D-1.
- A-2, B-1, C-1 y D-2.
- A-1, B-1, C-2 y D-2.
- A-2, B-2, C-1 y D-2.

9. Señala la respuesta INCORRECTA en relación a la prueba prenatal no invasiva:

- Se basa en la detección de DNA fetal circulante en sangre o plasma materno.
- Tiene una elevadísima tasa de detección para trisomías 21 y 18, algo menor para la trisomía 13.
- En algunas pruebas comerciales, se incluye la detección de algunos síndromes de microdelección.
- En general, no es necesario realizar una prueba invasiva confirmatoria, ya que el estudio no invasivo sirve como prueba diagnóstica.
- Es una alternativa al cribado bioquímico y por ultrasonidos de aneuploidías.

10. Señala la respuesta CORRECTA, en relación a las pruebas para detección de portadores:

- Se suelen estudiar unas cuantas (10-20) enfermedades genéticas relativamente prevalentes y con herencia autosómica dominante.
- Solo está indicada para parejas con consanguinidad conocida.
- Su objetivo es identificar si los dos miembros de una pareja son

portadores de la misma enfermedad, para prevenir la ocurrencia de dicha enfermedad en la descendencia.

- Se incluyen varias enfermedades genéticas de presentación tardía y para las que no hay tratamiento.
- Se recomienda informar y realizar la prueba durante el embarazo.

Caso clínico

11. ¿Qué modelo de herencia sospecharías en el caso presentado, por la sintomatología y la existencia de relación familiar entre los padres?

- Recesiva, ligada al X.
- Autosómica dominante.
- Autosómica recesiva.
- Dominante, ligada al X.
- Multifactorial con influencia ambiental.

12. ¿Cuál de las siguientes pruebas complementarias estaría indicada?

- RMN Cerebral.
- EEG.
- Ecografía renal y pruebas de función renal.
- Electromiografía.
- Serie ósea.

13. ¿Cuál sería la prueba molecular de elección de esta enfermedad?

- Cariotipo molecular por aCGH.
- Secuenciación de Sanger tras PCR de fragmentos del gen candidato.
- MLPA con sondas en diversos genes.
- Panel de secuencia de captura selectiva de varios genes o exoma.
- Cariotipo.

Semiología de las malformaciones y deformaciones craneofaciales

F. J. Ramos Fuentes*,
M. Ramos Cáceres**,
M.P. Ribate Molina***

*Unidad de Genética Clínica, Servicio de Pediatría,
Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa",
Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza.

**Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, Badajoz.

***Departamento de Fisiología, Universidad de San Jorge, Zaragoza



Resumen

La Semiología es el campo del conocimiento médico que estudia los signos y síntomas de las enfermedades y síndromes humanos, con el fin de obtener un diagnóstico y establecer un tratamiento. En Pediatría, la Dismorfología es un área de especial interés, debido a que las malformaciones congénitas y muchas deformaciones están presentes al nacimiento o en la primera infancia. Debido a las limitaciones de espacio, este trabajo se centrará en las malformaciones y deformaciones del cráneo y la cara, que en muchos casos configuran un fenotipo característico craneofacial reconocible, que proporciona una pista útil para el diagnóstico. Dado que alrededor del 2% de los recién nacidos nacen con una malformación congénita, es necesario identificarlas precozmente y tratar de llegar a un diagnóstico correcto para iniciar el tratamiento lo más rápidamente posible. Por otro lado, es importante informar a los padres sobre el riesgo de recurrencia (consejo genético), en casos de síndromes hereditarios

Abstract

Semiology refers to the field of the medical knowledge that studies the signs and symptoms of the human diseases (and syndromes) in order to obtain a diagnosis and establish a treatment for it. In Pediatrics, Dymorphology is an area of special interest because congenital malformations and many deformations are all virtually present at birth or early childhood. Due to the space limitations, this paper will be focused on the malformations and deformations of the skull and face, that in many cases display a characteristic recognizable craneofacial phenotype, that provides a useful clue for the diagnosis. Since around 2% of neonates are born with a congenital malformation, it is important to identify them early and try to reach a correct diagnosis to establish the adequate treatment as soon as possible. Moreover, it is important to inform the parents about the recurrence risk (genetic counselling), in cases of inherited conditions

Palabras clave: Semiología; Malformación; Deformación; Dismorfología.

Key words: *Semiology; Malformation; Deformation; Dymorphology.*

Pediatr Integral 2014; XVIII (8): 529-538

Introducción

En Medicina, la Semiología clínica es el cuerpo de conocimientos que se ocupa de la identificación de las diversas manifestaciones patológicas (síntomas y signos) o datos, de cómo buscarlos (semiología), cómo reunirlos en síndromes, y cómo interpretarlos (clínica semiológica).

El método de trabajo o procedimientos desarrollados para la obtención de los datos (fundamentalmente el interrogatorio y el examen físico del paciente) se conoce como método clínico. Parte de observaciones simples y construye conocimientos de complejidad creciente, per-

mitiendo al clínico no solo orientarse en el diagnóstico, sino tener una apreciación pronóstica y plantear las líneas generales del tratamiento. De ahí, la aserción de Laubry: "La Semiología no es solo la gramática de la medicina, sino la Medicina misma". El contexto de su aplicación es la consulta médica y

el instrumento de registro es la historia clínica.

Aunque el valor de esta es fundamental, el examen físico es, si cabe, más importante para un diagnóstico dismorfológico (Tabla I). Los recién nacidos con síndromes polimalformativos presentan una innumerable serie de anomalías individuales que, en muchas ocasiones, representan un difícil reto para el profesional que se enfrenta a ellas.

Digamos que, en primer lugar, es necesario identificar y reconocer dichas anomalías, a veces menores y poco evidentes al ojo no experimentado. En segundo lugar es imprescindible que, tras identificar una primera anomalía malformativa, se complete una buena exploración física para buscar otras.

En el campo de la dismorfología, las anomalías del área craneofacial cobran muchas veces una importancia singular; ya que, en conjunto pueden configurar un fenotipo dismórfico reconocible, que permite realizar un diagnóstico prácticamente inmediato (p. ej.: *síndrome de Down*) o sospechar algún cuadro clínico que sea susceptible de confirmar o descartar un estudio genético.

Este artículo tiene como principal objetivo describir las malformaciones y deformaciones más prevalentes de las principales estructuras anatómicas externas (visibles en la exploración física), que conforman el área craneofacial y, por lo tanto, ser una herramienta útil para la práctica clínica del Pediatra General cuando se enfrenta a un niño dismórfico. Los aspectos hereditarios y los relacionados con el diagnóstico genético de los síndromes que se mencionan, no están incluidos en el objetivo de este trabajo.

Definiciones

Semiología: área del conocimiento médico que estudia los signos (manifestaciones clínicas objetivas) y síntomas (percepciones subjetivas) presentados y referidos, respectivamente, por el paciente, para, mediante su organi-

Tabla I. Etapas en la evaluación del niño dismórfico*

- I. Sospecha clínica
 - a. Anomalías congénitas
 - b. Anomalías en el crecimiento y desarrollo
 - c. Retraso psicomotor/mental
- II. Obtención de datos
 - a. Anamnesis: historia personal. Historia familiar (árbol genealógico)
 - b. Exploración física: medidas (somatometría). Fotografías
 - c. Estudios complementarios: bioquímicos, de imagen, genéticos. Resultados de estudios previos
 - d. Evolución
- III. Recopilación y Síntesis
 - a. Datos "guía"
 - b. Reconocimiento de patrón malformativo específico
 - c. Comparación con casos similares (experiencia personal, literatura)
- IV. Confirmación
 - a. Resultados de laboratorio definitivos
 - b. Evolución clínica
 - c. Nacimiento de familiares afectados
- V. Intervención
 - a. Tratamiento (curativo o sintomático)
 - b. Asesoramiento genético (pronóstico, riesgo de recurrencia)
- VI. Seguimiento
 - a. Apoyo a la familia
 - b. Estudios en familiares de riesgo
 - c. Seguimiento clínico (complicaciones)
 - d. Opciones reproductivas
 - e. Reconsideración y/o cambio del diagnóstico

*Modificado de Aase, 2000.

zación en síndromes, jerarquización y razonamiento.

Malformación: anomalía *intrínseca* en la morfología de un órgano, parte del mismo, o de una estructura anatómica, producida por un desarrollo anormal del mismo. Suele producirse durante las primeras 8 semanas de vida intrauterina (organogénesis) y la

mayoría es de causa genética. Ejemplos: labio leporino, mielomeningocele.

Deformación: anomalía en la forma o posición de un órgano, parte del mismo, o de una estructura anatómica normalmente formada, producida por una causa mecánica (*extrínseca*) que actúa de forma prolongada tras finalizar el periodo de organogénesis embrionaria. En los casos pertinentes, la mayoría son susceptibles de corrección con medidas ortopédicas. Ejemplo: plagiocefalia.

Síndrome: es el conjunto de anomalías (generalmente malformaciones), que se suele presentar conjuntamente en los pacientes afectados y cuya causa es única y conocida. La mayoría es de origen genético, monogénico o multifactorial, aunque también puede ser de origen ambiental. Ejemplos: *síndrome de Down*, *síndrome de alcohol fetal*.

Semiología según el tipo de anomalía en las diferentes estructuras afectadas

Las alteraciones en la forma y tamaño del cráneo y las estructuras de la cara pueden ser debidas a fuerzas mecánicas externas, anomalías en la conformación del cerebro subyacente (deformaciones), o patología intrínseca del crecimiento de los diferentes tejidos que los forman (malformaciones).

Cráneo

Malformaciones

Las malformaciones primarias del cráneo prácticamente se limitan a las asociadas al cierre incompleto del tubo neural. Los **encefalocelos** y **meningoceles** son malformaciones aisladas de la línea media del hueso craneal que, en su forma más grave, dan lugar a la **anencefalia**, debida a la ausencia total del neurocráneo, en la que solo se observan restos desorganizados del cerebro, sin membranas protectoras (meninges) que lo cubran.

Deformaciones

Las anomalías más frecuentes en el cráneo son de tipo deformacional. Ello se debe a que, durante el periodo



Figura 1. Plagiocefalia por craneosinostosis coronal unilateral (derecha). La paciente tiene un síndrome de Saethre-Chotzen. Obsérvese la asimetría facial y las anomalías oculares.

perinatal, la cabeza del feto sufre transitoriamente importantes presiones de naturaleza mecánica, que configuran su forma al nacimiento. En primer lugar, por su frecuencia, haremos mención al **modelamiento craneal**, debido al paso de la cabeza fetal por el canal del parto, que da lugar a una cabeza alargada, fundamentalmente por la prominencia del occipucio (presentación). Los recién nacidos que nacen de nalgas (cabeza retroflexionada en el útero) tienen un cráneo con un aplanamiento del occipucio y un hueso occipital prominente.

La modelación de los huesos del cráneo se asocia habitualmente a un **acabalgamiento de suturas**, debido al solapamiento de los bordes de huesos craneales contiguos. Esta deformación puede modificar a la baja la medida del perímetro craneal y dar la impresión de que las fontanelas están cerradas, por lo que el pediatra debe tenerlo en cuenta cuando explore al recién nacido. La sutura más frecuentemente afectada es la sagital. En general, esta deformidad suele ser transitoria y desaparecer en unas semanas. Si se observa un acabalgamiento de la sutura metópica (en el medio de la frente) es obligado descartar una craneosinostosis (ver más adelante).

La **plagiocefalia** o **asinclitismo craneal** es la deformación de la cabeza debida a un aplanamiento en diagonal (extremos opuestos) del cráneo que, visto desde arriba, recuerda a un paralelogramo en lugar de un rectángulo.

Su origen suele estar en la presión que soporta la cabeza fetal en el eje diagonal cuando está retenida demasiado tiempo en el canal del parto. En la mayoría de los casos, a pesar de la alarma inicial que produce en los padres, esta deformación se remodela y desaparece en pocos meses. En las formas más graves, la normalización se retrasa y puede ser necesaria la colocación de un casco terapéutico. En estos pacientes puede asociarse una asimetría facial e incluso anomalías en la visión (Fig. 1).

La **craneosinostosis** (fusión prematura de las suturas craneales) es una de las causas más importantes de deformidad craneal. En dependencia de las suturas afectadas, la cabeza tendrá una configuración diferente y específica.

La **dolicocefalia** (escafocefalia) es una deformidad producida por la fusión de la sutura sagital que da lugar a un cráneo alargado en el eje anteroposterior. Esta deformidad suele verse en el *síndrome de Edwards* (trisomía 18). La **braquicefalia**, cráneo acortado y ancho, se produce por la fusión de ambas suturas coronales; es frecuente en el *síndrome de Down*. La **turricefalia** es el alargamiento vertical del cráneo (forma de torre) y es debida a la sinóstosis combinada de las suturas coronales, metópica y lambdoideas. Por último, la **trigonocefalia**, debida a la desaparición de la sutura metópica, consiste en un cráneo en forma triangular (visto desde arriba) con una frente estrechada, que recuerda a la proa de un barco. Dos deformidades más raras, generalmente asociadas a síndromes polimalformativos son: la **acrocefalia** (cráneo en pico), debida a la fusión prematura de las suturas de la base, y el **cráneo en trébol**, cuando se fusionan todas las suturas.

Pelo

Malformaciones

Las anomalías pueden ser localizadas o generalizadas; es decir, afectar a zonas delimitadas o a todo el cuero cabelludo. En el primer grupo estarían las **patillas alargadas**, que se extienden desde la sien hacia abajo y adelante (mejilla) y que son un signo muy sugerente de *síndrome de Treacher-Collins*.

La **implantación baja del pelo** en la nuca puede ser el resultado de la existencia de edema en esa zona durante la vida fetal. En algunos pacientes, la línea del pelo adquiere una forma de "M".

La **alopecia areata** es la ausencia de cabello en una zona delimitada del cuero cabelludo. Sus causas pueden ser diferentes, siendo la más frecuente la forma espontánea, que aparece de forma repentina y a cualquier edad. Estas zonas son redondeadas u ovaladas, están bien delimitadas y la piel subyacente (visible) es normal. La evolución puede ser hacia la desaparición progresiva o hacia la **alopecia total**, cuando las zonas sin pelo se van fusionando hasta cubrir toda la cabeza. Se sospecha un origen genético en algunos casos familiares, aunque se conoce su aparición en trastornos endocrinos o síndromes dismórficos.

La **poliosis** es la aparición de mechas de cabello hipopigmentado. Su variante más conocida es el **mechón blanco** del *síndrome de Waardenburg* (sordera, anomalías del iris y cantos de los ojos), aunque también puede observarse en formas parciales de albinismo (*piebaldismo*) e incluso en individuos normales y siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante.

El **pelo rizado**, principalmente cuando no es un rasgo familiar, puede ser un signo asociado a un síndrome dismórfico, generalmente afectando también a los dientes y a otros tejidos de origen ectodérmico.

El **pelo frágil** consiste en un cabello corto, fino y escaso. Puede acompañarse de roturas a lo largo del tallo, teniendo una apariencia de **pelo ensortijado**, el cual es muy característico del *síndrome de Menkes*, una enfermedad



Figura 2. Cuero cabelludo con pelo escaso y ensortijado de paciente con síndrome de Menkes.



Figura 3. Facies miopática de paciente con distrofia miotónica de Steinert (forma congénita).

ligada al X debida a un déficit de cobre (Fig. 2).

En el pelo no hay prácticamente deformaciones, salvo las que se observan transitoriamente tras algunos procedimientos cosméticos.

Cara

Malformaciones

La **facies triangular** se debe, a menudo, a la desproporción entre el crecimiento normal de los huesos del cráneo y el crecimiento reducido de los de la cara. Esta malformación es típica del *síndrome de Silver-Russel* (baja talla, asimetría de extremidades inferiores, braquiclinodactilia bilateral del quinto dedo de las manos).

La **facies aplanada** es debida al fallo de crecimiento de los maxilares superiores, dando a veces la cara una falsa impresión de prognatismo. Esta malformación es un hallazgo inespe-

cífico asociada a numerosos síndromes dismórficos.

La mayoría de los pacientes afectados de déficit de hormona de crecimiento presentan una **facies de aspecto inmaduro**, que les da una apariencia más infantil que la que les correspondería a su edad cronológica. Suele ser debida a un fallo en la maduración del esqueleto.

Deformaciones

La asimetría facial es debida, al igual que la plagiocefalia con la que a menudo se asocia, a la acción prolongada de fuerzas externas que comprimen las estructuras de uno de los lados de la cara del feto dentro del útero. Suele desaparecer a los 6-9 meses de vida.

Esta deformidad debe ser distinguida de la asimetría facial secundaria a una craneosinostosis de una de las

suturas coronales. Esta, si no es tratada, acaba produciendo una ambliopía que obliga a que el niño, inconscientemente, incline su cabeza para mantener ambos ojos en el mismo plano horizontal, provocando primero una tortícolis y, con el paso del tiempo, una escoliosis compensadora. Esta situación puede verse en el *síndrome de Muenke* y en el *síndrome de Saethre-Chotzen*.

La **facies miopática** se observa en pacientes con enfermedades neuromusculares graves (p. ej.: *distrofia miotónica de Steinert*) (Fig. 3) o síndromes asociados a hipotonía grave. El crecimiento óseo suele ser normal.

La compresión prolongada de toda la cara, feto contra la pared del útero, asociada habitualmente a oligohidramnios, da lugar a la **facies de Potter**, que incluye una nariz aplanada, crestas verticales subpalpebrales y orejas grandes y blandas.

Ojos y región periorcular

Malformaciones

El **hipertelorismo ocular** (Fig. 4) es la distancia aumentada entre las pupilas (superior a 3 de la media). Es una malformación que se observa en numerosos síndromes dismórficos, confiriendo a la cara una apariencia característica. Es habitual que los pacientes afectados desarrollen estrabismo y/o ambliopía.

Por el contrario, la presencia de una distancia disminuida entre los ojos se denomina **hipotelorismo ocular**, el cual puede ser secundario a un desarrollo anómalo del bulbo olfatorio y los lóbulos frontales del cerebro. Su grado extremo da lugar a la **ciclopía** o fusión de ambos ojos en uno.

Se denomina **telecanto**, al desplazamiento lateral de los cantos internos de ambos ojos, cuyas órbitas y globos oculares están normalmente situados. La

A



B



Figura 4. A. Hipertelorismo ocular verdadero; B. Telecanto con ptosis palpebral izquierda.

ausencia o disminución de esclera del lado medial al iris, permite distinguirlo del hipertelorismo ocular verdadero.

Las **indentaciones palpebrales** pueden formar parte de una fisura labial (labio leporino) que se extiende hasta la órbita. En otras ocasiones, forman parte de síndromes dismórficos como el *síndrome de Treacher-Collins* (párpado inferior) o el *síndrome de Goldenhar* (párpado superior).

El **ectropión** es una malformación del párpado inferior, en la que existe una eversion del mismo y lo separa de su posición normal respecto al globo ocular en la parte inferior del iris. Suele dar lugar a una conjuntivitis crónica.

La reducción del espacio entre el párpado superior e inferior, con globos oculares y órbitas normales se denomina **blefarofimosis**. Dicha reducción se observa, tanto en altura como en anchura, debido a la asociación de telecanto con ptosis palpebral. Las **fisuras palpebrales cortas**, características del *síndrome de alcohol fetal*, se deben a una disminución de la distancia entre los cantos externo e interno de los ojos, siendo normal la distancia entre los bordes de ambos párpados. En algunos casos, puede asociarse a una microftalmia leve.

Las malformaciones del globo ocular se pueden producir en cualquiera de los periodos de desarrollo del mismo. En el periodo de organogénesis (hasta la 5ª semana de gestación), se produce la **anoftalmía** o ausencia completa de globo ocular, por fallo del desarrollo de la vesícula óptica. Se suele asociar a una falta de desarrollo de las órbitas y de otras estructuras perioculares. Más frecuente es la **microftalmia**, que consiste en la disminución del tamaño del globo ocular y que suele acompañarse de hipoplasia del párpado, del sistema lacrimal y de las órbitas.

El **coloboma ocular** es un fallo completo del cierre de la fisura coroides en el botón óptico embrionario, pudiendo afectar al nervio óptico, la retina, el iris y el cuerpo ciliar.

Durante la segunda fase del desarrollo ocular (de la 6ª a la 12ª semana de gestación), puede aparecer una **hipoplasia del nervio óptico**, debida a

un fallo de proliferación de sus células nerviosas, causante de ambliopía, nistagmo y disminución de la agudeza visual.

La tercera fase del desarrollo ocular (de la 13ª a la 26ª semana de gestación) se caracteriza por el desarrollo final de las células de la retina (conos y bastones), del iris y el cuerpo ciliar. La malformación más importante de este periodo es la **aniridia** o ausencia total o parcial del desarrollo del iris. En los pacientes afectados por esta malformación, puede aparecer: nistagmo, ptosis, glaucoma o ceguera. Es importante recordar la asociación entre aniridia y *tumor de Wilms (síndrome WARG)*, en pacientes portadores de una delección intersticial del cromosoma 11 (11p13) que afecta a varios genes.

La debilidad del colágeno, que forma los ligamentos suspensorios que lo mantienen en su posición normal, da lugar a una **luxación del cristalino**, un hallazgo característico del *síndrome de Marfan* y que puede asociarse a estrabismo y disminución de la agudeza visual. En este la luxación es superior, a diferencia de la *homocistinuria*, en la que el cristalino se desplaza hacia abajo.

La **criptoftalmia** es el fallo de la apertura definitiva de los párpados, que normalmente se produce durante la 26ª semana de vida intrauterina. Una de las pocas entidades que incluye esta anomalía es el *síndrome de Fraser*.

Deformaciones

La **asimetría de las órbitas** puede producirse por compresión externa del feto o ser secundaria a una sinóstosis prematura de sus estructuras óseas. Suele acompañarse de estrabismo y ambliopía.

La **horizontalización o caída de las pestañas** es una deformación que suele asociarse a ptosis palpebral o ser un signo sutil de hipotonía generalizada (p. ej.: *síndrome de Prader-Willi*).

El **exoftalmos** (globos oculares protruyentes), a veces, se produce por edema o hiperplasia del tejido blando infraorbitario, como ocurre en los casos de hipertiroidismo. También es un hallazgo habitual en síndromes con

craneosinostosis, como el *síndrome de Crouzon* o el *síndrome de Apert*.

Nariz

Malformaciones

La atresia de coanas es debida a la persistencia de la membrana oronasal, dando lugar a una obstrucción total de la apertura posterior de la cavidad nasal.

La obstrucción puede ser parcial en los casos de **estenosis de coanas**. La atresia de coanas es una malformación grave que requiere de una intervención terapéutica rápida y eficaz, generalmente quirúrgica.

La **displasia frontonasal** se produce por un desarrollo o migración excesivos de tejido por encima de las mejillas. Estos pacientes tienen un puente nasal muy ancho y un importante hipertelorismo ocular.

La presencia de una **foseta nasal media** debe obligarnos a descartar la existencia de malformaciones ocultas de la línea media, concretamente del sistema nervioso central. En contraposición, si existe una prominencia sobre el puente nasal que se abomba durante el llanto del niño, hay que sospechar la existencia de un **cefalocele anterior**, que requiere una consulta con el neurorcirujano.

Deformaciones

Son generalmente debidas a la compresión de la cara del feto dentro del útero materno e incluyen: la **desviación del tabique nasal**, la **asimetría de los orificios nasales** y la **desviación de la punta de la nariz**. La *facies de Potter* secundaria a oligohidramnios, también puede asociar deformaciones en la nariz.

Orejas

Malformaciones

Incluyen las derivadas de un desarrollo anormal del esqueleto cartilaginoso del pabellón auricular. En ocasiones, se presentan de forma aislada, pero en muchos pacientes son un hallazgo más de un síndrome polimalformativo.

Para la mejor comprensión de este apartado, es necesario recordar la anatomía del pabellón auricular.

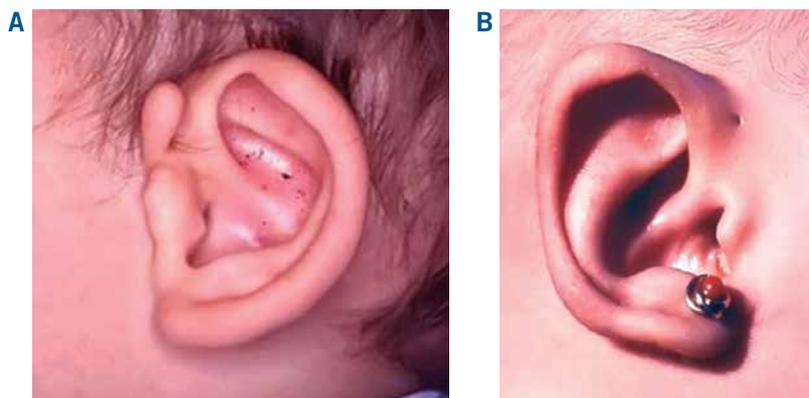


Figura 5. A. Pedículo preauricular en pabellón auricular anormal; B. Foseta preauricular a nivel de la inserción del hélix.

La microtia se produce por un desarrollo incompleto del pabellón auricular (*pinna*), derivado del primer y segundo arcos branquiales. Es la malformación más frecuente de la oreja y puede ser de grado variable y, en los casos más graves, el pabellón se reduce a un pequeño resto de cartílago cubierto de piel que delimita el canal auditivo externo.

Puede ser unilateral (afecta con mayor frecuencia al lado derecho) o bilateral. En ambos casos, es obligado realizar un estudio de audición en el paciente; dado que, es frecuente la coexistencia de hipoacusia, incluso en el lado aparentemente no afectado. Una forma sutil de microtia es la ausencia de la crus superior del antihélix, que habitualmente pasa desapercibida, pero que, en un 15% de casos, se asocia a hipoacusia del mismo lado. Por último, es importante recordar que la microtia forma parte de numerosos síndromes dismórficos, especialmente los pertenecientes al grupo “oto-renal”.

Como parte del cuadro clínico de numerosos síndromes, las malformaciones óticas no suelen ser muy específicas, aunque en algún caso, pueden dar una pista al clínico en el diagnóstico diferencial. Algunos ejemplos son: la oreja (hélix) arrugada en el *síndrome de Beals*, la oreja triangular del *síndrome de Turner* y del *síndrome de Noonan*, la cresta diagonal en el lóbulo del *síndrome de Beckwith-Wiedemann* o el hélix en raíles de tren, en el *síndrome alcohol fetal*.

La presencia de fosetas o pedículos preauriculares (Fig. 5), considerados variantes de la normalidad, es debida a la persistencia de restos embrionarios del arco o hendidura branquial. Están presentes en el 0,5-1% de la población general y existe una gran variabilidad entre diferentes grupos étnicos.

Deformaciones

La distorsión del pabellón auricular es una deformación habitual y sin significado clínico, ya que desaparece cuando cesan las fuerzas que lo producen (compresión intraútero del hombro homolateral).

Las orejas grandes y aplanadas se suelen ver en recién nacidos que han sufrido oligohidramnios en la vida fetal y se deben a la compresión permanente de los pabellones. Es uno de los hallazgos presentes en la llamada *facies de Potter*.

En ocasiones, las deformaciones de la oreja no se deben a anomalías de su estructura cartilaginosa, sino a problemas con los músculos (posterior y superior) que la mantienen unida al hueso subyacente. La oreja (hélix) colgante es debida a la ausencia o disfunción del músculo superior, la oreja saliente (de soplillo) se ve cuando es el músculo posterior el afectado, y, por último, la oreja ahuecada (en taza), cuando son anormales ambos músculos.

Boca y región perioral

Malformaciones

La malformación mayor, más frecuente, que afecta a la boca y región perioral es el labio leporino, resultado de un fallo en la proliferación y posterior fusión del tejido embrionario en la zona de unión de las protuberancias nasales, medial y lateral, y la maxilar.

Puede ser parcial o completo y afectar uno o ambos lados (Fig. 6a). La forma más leve puede incluso pasar desapercibida (pequeña indentación del labio superior paralela al *philtrum*) y la más grave se asocia a fisura palatina (Fig. 6b) (v. más adelante). Es importante recordar que, en los casos de labio leporino bilateral, suele existir un mamelón de tejido rudimentario en la línea media y que si este no existe, es un signo de mal pronóstico, ya que indicaría un desarrollo anormal del cerebro anterior, generalmente presente en la *holoprosencefalia*.

La *macrostomía* (boca grande) se produce por la fusión incompleta

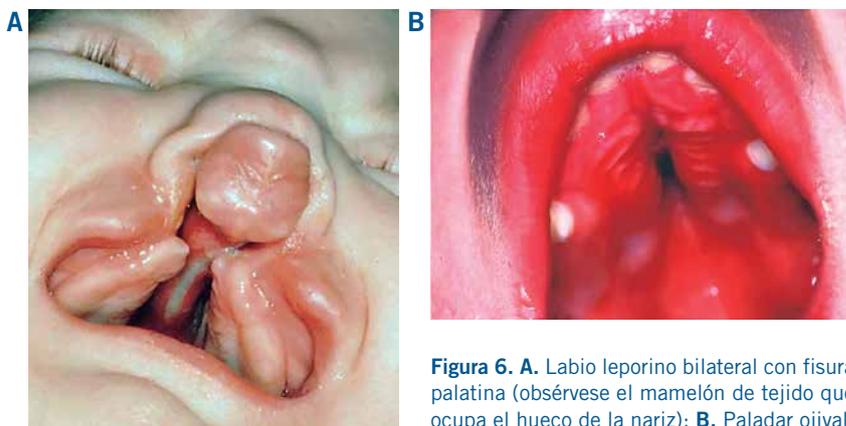


Figura 6. A. Labio leporino bilateral con fisura palatina (obsérvese el mamelón de tejido que ocupa el hueco de la nariz); B. Paladar ojival.

entre los segmentos maxilares y mandibulares del primer arco branquial. Es una anomalía poco frecuente, pero que frecuentemente se asocia a hipoacusia. En estos casos, las comisuras bucales están inclinadas hacia arriba, extendiéndose más allá de los bordes labiales y es habitual la presencia de fosetas o pedículos a lo largo de la línea imaginaria que une la comisura bucal y el canal auditivo externo homolateral.

La presencia de **fosetas en el labio inferior** es una rara malformación presente en algunos síndromes genéticos (p.ej.: *síndrome de Wan der Woude*). Generalmente son bilaterales, situadas en el borde inferior y pueden acompañarse de fístulas ocultas que, a veces, expulsan una sustancia mucoide. Salvo que se produzca esta circunstancia, suelen pasar desapercibidas si no se explora la zona cuidadosamente.

La **micrognatia** (mandíbula pequeña) puede ser debida a un fallo del crecimiento del hueso maxilar y se observa en numerosos síndromes dismórficos. En su forma más grave, puede comprometer la capacidad de la cavidad oral para contener la lengua y da lugar al llamado *complejo Pierre-Robin*.

La malformación más frecuente e importante de la cavidad oral es la fisura palatina, debida a un fallo en el cierre medial de ambas prominencias palatinas, que da lugar a una comunicación entre la boca y la cavidad nasal superior y que, en su forma más grave, se asocia a labio leporino (Fig. 6a).

Existen formas intermedias, como la fisura palatina unilateral o la fisura palatina incompleta o posterior, esta última puede pasar inadvertida en su variante más leve (fisura palatina submucosa). La **úvula bífida** puede considerarse la forma más leve de esta malformación.

El crecimiento excesivo de zonas de la mucosa oral puede dar lugar a **fréculas aberrantes** entre las encías y los labios.

La **macroglia** es una lengua de tamaño inferior al normal y puede aso-

ciarse a micrognatia o a persistencia de los bordes alveolares secundarios.

En contrapunto, la **macroglia** es la presencia de una lengua grande y puede causar dificultades en la respiración del niño y deformidades de las arcadas dentarias. Esta malformación es habitual en pacientes con *síndrome de Down* y con *síndrome de Beckwith-Wiedemann*.

La **lengua asimétrica** o la **lengua lobulada** son malformaciones muy raras que pueden ser la pista para identificar entidades o anomalías asociadas (hemihipertrofia o hamartoma respectivamente).

Deformaciones

La micrognatia también puede ser una deformación, cuando es secundaria a fuerzas de compresión intraútero sobre la mandíbula el feto. Suele observarse en neonatos nacidos de cara o de nalgas y tiene carácter leve o moderado.

Cuando la presión del feto sobre esta región ha sido asimétrica se produce una **hipoplasia mandibular asimétrica**. En ambos casos, dada la integridad del potencial de crecimiento del hueso maxilar inferior, la recuperación es rápida y en pocos meses su tamaño será proporcional al resto de las estructuras faciales del niño.

La presencia de una **cresta en el mentón** (horizontal o en forma de "H") es un hallazgo poco habitual, que es debido a una función anormal de los músculos subyacentes y suele hacerse más evidente con la edad.

En la cavidad oral, la mayoría de las deformaciones son secundarias a alteraciones de la masticación o de la movilidad de la lengua. Así, la **persistencia de un borde alveolar secundario** es debida a una inadecuada presión sobre el paladar por parte de la lengua, dando lugar a un paladar muy estrecho y elevado (**paladar ojival**) (Fig. 6b).

Por último, la presencia de una **distorsión del arco dentario** también puede ser debida a una excesiva y repetida presión de la lengua sobre uno de los maxilares, como puede ocurrir en pacientes con macroglia.

Bibliografía recomendada

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

*** Aase JM. Diagnostic Dysmorphology. New York: Plenum Publishing Corp. 1990.

Libro de referencia para la realización de una buena exploración dismórfica. Es muy completo y en él se da una orientación diagnóstica ante numerosos hallazgos dismórficos. En él está basado este trabajo.

* American Academy of Pediatrics. The role of the primary care pediatrician in the management of high risk newborn infants. Pediatrics. 1996; 98: 786-788.

Documento-guía de la Academia Americana de Pediatría sobre el papel del Pediatra de cabecera en el cuidado y seguimiento de recién nacidos de alto riesgo, incluyendo los que presentan malformaciones congénitas.

* American Academy of Pediatrics. General principles in the care of children and adolescents with genetic disorders and other chronic health conditions. Pediatrics. 1997; 99: 643-644.

Documento-guía de la Academia Americana de Pediatría sobre los cuidados y seguimiento de niños y adolescentes con problemas genéticos (entre otros), en los que se incluyen los síndromes polimalformativos.

*** Reardon W. Ed. The bedside dysmorphologist: Classic clinical signs in human malformation syndromes and their diagnostic significance. Oxford. Oxford University Press; 2008.

Libro de referencia (de bolsillo) obligado para todo genetista clínico y/o dismórfico. El autor se basa en el reconocimiento y descripción de los signos (dismórficos) más relevantes (signos guía), en las distintas regiones anatómicas del organismo como herramienta de ayuda para el clínico, en el diagnóstico diferencial de los síndromes polimalformativos más importantes.

* Hunter AG. Medical Genetics 2. The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs. Can Med Assoc J. 2002; 167: 367-372. Artículo sobre la forma de proceder para llegar al diagnóstico de un niño con malformaciones. Está ilustrado con 2 casos reales, en los que se aplica de forma práctica lo que se ha explicado de forma teórica.

** Jones KL, Jones MC. A clinical approach to the dysmorphic child. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Eds. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 5th ed. Vol. I. New York: Churchill Livingstone. 2007; pp. 889-899.

Capítulo sobre la actuación clínica frente al niño dismórfico, con una primera parte dedicada a conceptos embriológicos. Está escrito por 2 expertos y pertenece a un tratado imprescindible en Genética Médica.

*** Jones KL. Smith's Recognizable Pattern of Human Malformation. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2006.

Puede considerarse “la Biblia” de la sindromología. Incluye más de 500 síndromes polimalformativos, la mayoría de origen genético, de los que ofrece un resumen de los principales hallazgos clínicos por sistemas, acompañado por fotografías representativas de cada patología. También se incluye un apartado sobre la etiología.

** Pérez-Aytés A. Actitud ante el recién nacido con malformaciones congénitas. En Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Tomo 1. Barcelona: Ergon. 2000, pp 19-22. Se realiza un repaso de los aspectos más relevantes para la obtención de una buena historia clínica, ante un recién nacido con malformaciones congénitas. Termina con una recopilación de los principales términos dismorfológicos.

* Smith DW. An approach to clinical dysmorphism. J Pediatr. 1977; 91: 690-692.

Uno de los trabajos pioneros en Dismorfología, escrito por una de las grandes autoridades mundiales en la materia, en el que se definen las bases conceptuales de la sindromología moderna.

* Ramos FJ. Seguimiento y cuidados del recién nacido con malformaciones. Pediatr Integral. 2010; XIV: 461-468.

Artículo reciente de uno de los autores del presente trabajo, que incluye la exploración del recién nacido dismórfico que servirá de base para la aproximación diagnóstica (diagnóstico diferencial) y seguimiento del paciente. Contiene las definiciones de los conceptos principales en Dismorfología.

Nota: La bibliografía recomendada que se incluye al final de este trabajo y que debe servir principalmente para consultar y ampliar lo que en este trabajo se ha expuesto, no está citada en el texto del artículo, ya que son principalmente libros de consulta o recomendaciones generales publicadas en revistas científicas.

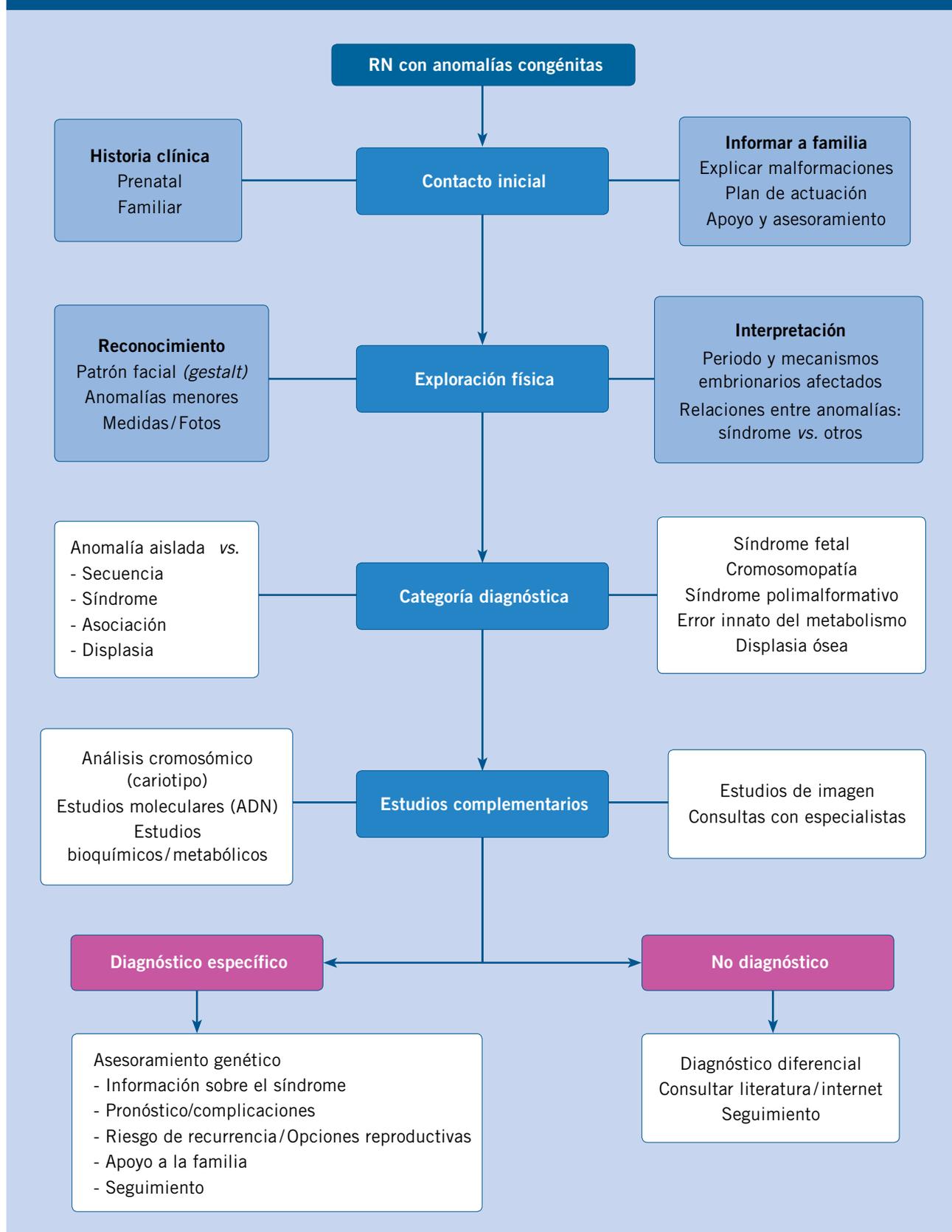
Caso clínico

Varón de 3 años y medio que acude a la consulta de Pediatría General por asimetría craneofacial. Los antecedentes personales indican un embarazo a término sin complicaciones, con serologías negativas y sin exposición conocida a teratógenos. Parto por cesárea por desproporción pélvico-cefálica. Puntuación de Apgar 8/9. Somatometría neonatal normal, con todos los parámetros entre los percentiles 75 y 90. En la exploración física al nacer, se observó una asimetría craneofacial con braquicefalia y, aparentemente, sin otras anomalías externas asociadas. Dicha asimetría se ha ido haciendo más evidente con la edad. Los estudios (bioquímicos) de laboratorio fueron normales, al igual que un estudio radiológico del esqueleto, que incluía el cráneo. En la ecografía transfontanelar, se informó de la existencia de una asimetría de los lóbulos frontales, con ligero desplazamiento de las estructuras de la línea media y de los ventrículos laterales. El desarrollo psicomotor ha sido aparentemente normal, aunque refieren ciertas dificultades con el (inicio) lenguaje.

Los antecedentes familiares incluyen: madre y abuela materna con braquicefalia y frente alta, y aplanada. Ambas tienen ptosis palpebral unilateral leve-moderada y pabellones auriculares dismórficos.

La exploración física del paciente en el momento de la primera visita (3a y 9m): peso y talla en percentiles 50-75; perímetro cefálico >97%. Proporción normal tronco/extremidades. Asimetría craneal y facial con hipoplasia del lado izquierdo. Tortícolis izquierda, secundaria a problema en la visión (Fig. 1). En la cara se observa: hipertelorismo ocular, ptosis palpebral izquierda, pabellones auriculares malformados, maloclusión dentaria y paladar ojival. Tórax normal, salvo un leve *pectus excavatum*. No soplo cardíaco. Genitales normales. En extremidades: braquidactilia bilateral del 5º dedo en manos y sindactilia leve entre los dedos 2 y 3. Lenguaje escaso. Tono y reflejos normales. Resto de exploración, sin datos relevantes para el caso.

Algoritmo. Pauta de actuación ante un recién nacido con anomalías congénitas*



*Modificado de Wilson, 2000.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Semiología de las malformaciones y deformaciones craneofaciales

14. La micrognatia es un hallazgo que siempre forma parte de una de las siguientes entidades. Señálela.

- a. Síndrome de Down.
- b. Síndrome de Wan der Woude.
- c. Síndrome de Pierre-Robin.
- d. Síndrome X frágil.
- e. Síndrome de Prader-Willi.

15. La luxación hacia arriba del cristalino es un hallazgo clínico característico del:

- a. Síndrome de Marfan.
- b. Síndrome de Fraser.
- c. Homocistinuria.
- d. Síndrome de Treacher-Collins.
- e. Síndrome de Menkes.

16. Solo una de las siguientes opciones se refiere a una deformación. ¿Sabe cuál?

- a. Úvula bífida.
- b. Coloboma ocular.
- c. Labio leporino.
- d. Plagiocefalia.
- e. Microtia.

17. Todos los hallazgos mencionados

a continuación, EXCEPTO uno, forman parte del síndrome de Beckwith-Wiedemann. ¿Sabe cuál?

- a) Macroglosia.
- b) Labio leporino.
- c) Cresta en lóbulo de las orejas.
- d) Hepatoesplenomegalia.
- e) Mutación en cromosoma 11p.

18. Una de las siguientes correspondencias es INCORRECTA. Señálela.

- a. Braquicefalia → Síndrome de Down.
- b. Craneosinostosis → Síndrome de Muenke.
- c. Fisuras palpebrales cortas → Síndrome de alcohol fetal.
- d. Hélix arrugado → Síndrome de Beals.
- e. Pelo ensortijado → Síndrome de Waardenburg.

Caso clínico

19. Dada la sospecha de un problema con las suturas craneales, ¿qué estudio complementario sería necesario solicitar, en primer lugar?

- a. TAC cerebral.

- b. RMN cerebral.
- c. Radiografía de cráneo AP y L.
- d. EEG.
- e. TAC cerebral helicoidal.

20. Si se confirma la existencia de una fusión prematura de alguna de las suturas, podemos asegurar que el paciente tiene un/una:

- a. Plagiocefalia.
- b. Dolicocefalia.
- c. Microcefalia.
- d. Macrocefalia.
- e. Craneosinostosis.

21. Entre las opciones de actuación que se incluyen a continuación, ¿cuál sería, inicialmente, la más adecuada en este paciente?

- a. Consulta con un oftalmólogo y un genetista.
- b. Tratamiento quirúrgico de la tortícolis.
- c. Colocar un casco varios meses para remodelar el cráneo.
- d. Intervención quirúrgica del cráneo para corregir el problema.
- e. No hay que hacer nada especial, salvo seguimiento rutinario por su pediatra de cabecera.

Protocolo de seguimiento del síndrome de Down



J. Lirio Casero, J. García Pérez

Unidad de Pediatría Social. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Resumen

El síndrome de Down (SD) es la primera causa congénita de retraso mental en nuestro mundo. El principal problema médico al nacimiento es la existencia de cardiopatía congénita que, hasta hace unos años, resultaba un factor pronóstico clave. Sin embargo, hay una lista importante de enfermedades que pueden desarrollar los individuos con SD a lo largo de su vida y que justifica protocolos de seguimiento específicos. Hoy en día, los cuidados médicos de Atención Primaria deben incluir aspectos educativos y del desarrollo, y no centrarse solo en problemas estrictamente médicos.

Los programas de seguimiento y Atención Temprana a este grupo de niños redundan positivamente en el estado de salud, mejorando la calidad y la esperanza de vida, y permitiéndoles alcanzar mayor grado de autonomía personal e integración en la sociedad. Una vieja discusión consiste en decidir si el seguimiento de estos niños debe hacerse en unidades especializadas o no. Aunque, nosotros trabajamos en una de ellas, consideramos que cualquier pediatra general, con experiencia y dedicación, puede utilizar esta guía para llevar personalmente el control de salud

Abstract

Down syndrome (DS) is the first cause of congenital mental retardation in our world. The main medical problem at birth is congenital heart disease, which until recently, was a key prognostic factor. However, there is a substantial list of diseases that can develop DS children along their life, and that justifies specific protocols. Nowadays, health primary care should include educational and developmental aspects, not only medical problems.

Early attention programs on this group of children increases their health, life quality and expectancy and get them to achieve greater personal independence and social integration.

An old question is if the assessment of these children should be in specialized units or not. Although, we work in one of them, we believe that any general pediatrician with experience can use this guide to control DS childrens

Palabras clave: Síndrome de Down; Diagnóstico prenatal; Trisomía 21; Utilización de los servicios de salud.

Key words: Down syndrome; Prenatal diagnosis; Trisomy 21; Health care utilisation.

Pediatr Integral 2014; XVIII (8): 539-549

Introducción

El SD es la primera causa genética de retraso mental. Aunque su incidencia ha ido disminuyendo progresivamente, su esperanza y calidad de vida han mejorado gracias a los programas específicos de salud.

En nuestro país nacen alrededor de 600 niños con SD cada año. El 95% de los casos son causados por una trisomía 21 (forma no familiar por la no-disyunción de los cromosomas del óvulo o espermatozoide); mientras que, en el 3-4% aparece como resultado de una translocación del cromosoma

21 con otro cromosoma acrocéntrico, generalmente el 14 (siendo $\frac{1}{4}$ parte de origen familiar) y, en el 1-3% restante debido a mosaicismo. El fenotipo de estos últimos es variable, desde la casi normalidad de rasgos, a formas indistinguibles de las trisomías, en función del porcentaje de células alteradas.

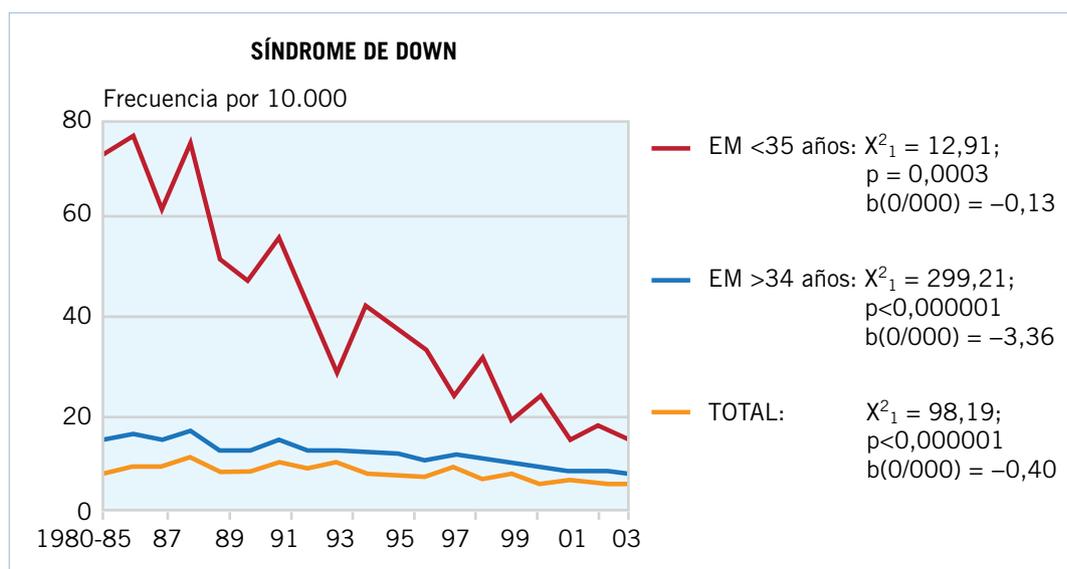


Figura 1. Evolución de nacimientos con SD.

El síndrome de Down (SD) es el defecto congénito cuya frecuencia al nacimiento ha experimentado un descenso más acusado; ya que, ha disminuido a razón de una media de 4 nacidos menos con SD por cada 100.000 nacimientos anualmente, hasta situarse en el 2007 (último año del que se disponen datos en nuestro país), en una incidencia de 8,09 nacidos con SD por cada 100.000/año. El descenso es mucho más intenso en el grupo de madres con más de 34 años, entre las cuales la disminución media anual es de casi 34 (33,6) niños con SD por cada 100.000 nacimientos (Fig. 1). Ello es debido a que existen planes de diagnóstico prenatal específicamente dirigidos a la detección del SD, y a que están especialmente enfocados a los grupos de mayor riesgo, es decir, a las madres de mayor edad. Los motivos del éxito del cribado en madres jóvenes hay que buscarlos en la existencia de buenos indicadores ecográficos, que pueden hacer sospechar el diagnóstico prenatal de SD antes de pasar al empleo de técnicas invasoras⁽¹⁾.

También, la calidad y la esperanza de vida de estos niños han cambiado radicalmente en las dos últimas décadas, alcanzándose mejor estado de salud, mayor grado de autonomía personal e integración en la comunidad. En los Estados Unidos de América,

la supervivencia al año de vida de los nacidos entre 1942 a 1952 era inferior al 50%; mientras que, en los nacidos entre 1980 a 1996 llegó al 91%. Paralelamente, la edad media de fallecimiento fue de 25 años en 1983 y de 49 años en 1997⁽²⁾. En Suecia, la mortalidad entre los nacidos en 1970 a 1980 fue del 44,1% en los primeros 10 años, cuando presentaban cardiopatía, frente al 4,5% si no la padecían⁽³⁾.

El mayor conocimiento de los riesgos y problemas asociados al SD permite conocer qué alteraciones pueden aparecer y en qué momentos de la vida del individuo (Tabla I), siendo posible añadir a las recomendaciones generales de control de salud para la población infantil en general, un grupo de actividades preventivas y exploraciones que permitan corregir, aliviar o evitar los problemas de salud de niños con SD.

Criterios diagnósticos

Fenotipo Down

Los rasgos más característicos del SD son los siguientes: hipotonía, cara aplanada, hendiduras palpebrales oblicuas hacia arriba (inclinación mongoloide), *epicanthus*, iris moteado (manchas de Brushfield), puente nasal aplanado, orejas pequeñas, paladar ojival, exceso de piel en nuca, surco palmar transversal único (pliegue simiesco),

manos cortas y anchas, hipoplasia de falange media del quinto dedo, separación entre primer y segundo dedo del pie (signo de la sandalia)... En casi todos los casos, existe retraso mental, de grado variable. A pesar de los intentos en diversos estudios, no se ha encontrado una correlación fenotipo/genotipo.

Confirmación mediante estudios genéticos

La confirmación se realiza mediante estudios genéticos: cariotipo o técnicas de hibridación *in situ* (HIS) ya sea prenatal (amniocentesis/biopsia de corion) o postnatalmente. El estudio HIS permite hacer un diagnóstico de urgencia, pudiendo obtener el resultado en unas pocas horas⁽⁴⁾.

Información a los padres

Constituye la primera actividad preventiva en estos niños. Aunque el problema suele detectarse en la etapa neonatal, cualquier pediatra puede verse en la necesidad de dar la noticia del diagnóstico y, en todo caso, conviene revisar la información recibida previamente. La forma de plantear una noticia inesperada que desestructura el presente de la familia y cambia sus perspectivas de futuro, puede determinar la actitud de los padres. Es recomendable informar

Tabla 1. Principales problemas de salud en personas con síndrome de Down (excluida la etapa neonatal)

Problema	Prevalencia
Cardiopatía congénita	40-62%
Hipotonía	100%
Retraso del crecimiento	100%
Retraso mental	97,3%
Alteraciones de la audición	50%
Problemas oculares	
• Errores de refracción	50%
• Estrabismo	44%
• Cataratas	5%
Anormalidad vertebral cervical	10%
Alteraciones tiroideas (formas clínicas y subclínicas)	45%
Sobrepeso	Común
Trastornos convulsivos	5-10%
Problemas emocionales y de conducta	Común
Demencia prematura (5ª-6ª década)	18,8% -40,8%*
Problemas dentales (enfermedad periodontal, caries, maloclusión...)	60%
Disgenesia gonadal	40%
Enfermedad celíaca	3-7%
Apnea obstructiva del sueño	45%

* Datos no fiables, ausencia de estudios epidemiológicos amplios.

conjuntamente a ambos progenitores, mientras sujetan al niño entre sus brazos, de forma clara y comprensible, dosificando el exceso de información, lo antes posible y en un ambiente tranquilo que facilite la intimidad⁽⁵⁾. Tras esa primera conversación, puede ser útil que los padres acudan a una Fundación o Asociación de Síndrome de Down, donde otros padres en su misma situación podrán hablarles de forma más directa, y convocarles para otra reunión informativa posterior. Algunas familias tardan en aceptar la noticia, debemos ofrecerles el apoyo de los Servicios Sociales (ayudas económicas, recursos administrativos...) y ayuda psicológica. El consejo genético conviene que sea realizado por un especialista en el tema.

Justificación de las intervenciones preventivas

El médico de Atención Primaria puede desarrollar toda la actividad preventiva de los niños con SD para lo que es fundamental conocer los problemas de salud asociados.

Desarrollo psicomotor, incluido el lenguaje

La función cognitiva varía ampliamente de un niño a otro y no se puede predecir al nacimiento. Tampoco existe relación entre el fenotipo concreto de un niño con SD y el nivel de función cognitiva. El cociente intelectual va de rango bajo a retraso moderado o profundo, siendo este último raro, tal como puede observarse en la figura 2, según datos extraídos de la Base de Datos Estatal de Personas con Discapacidad (IMSERO), en España, en enero del 2001.

En general, los bebés con SD se desarrollan y progresan de modo muy parecido a como lo hacen los demás niños en la mayoría de las áreas de desarrollo, aunque lo hacen a una velocidad más lenta⁽⁶⁾. En realidad, su desarrollo avanza más deprisa en unas áreas (el desarrollo social es uno de sus puntos fuertes); mientras que, el progreso motor y el aprendizaje del

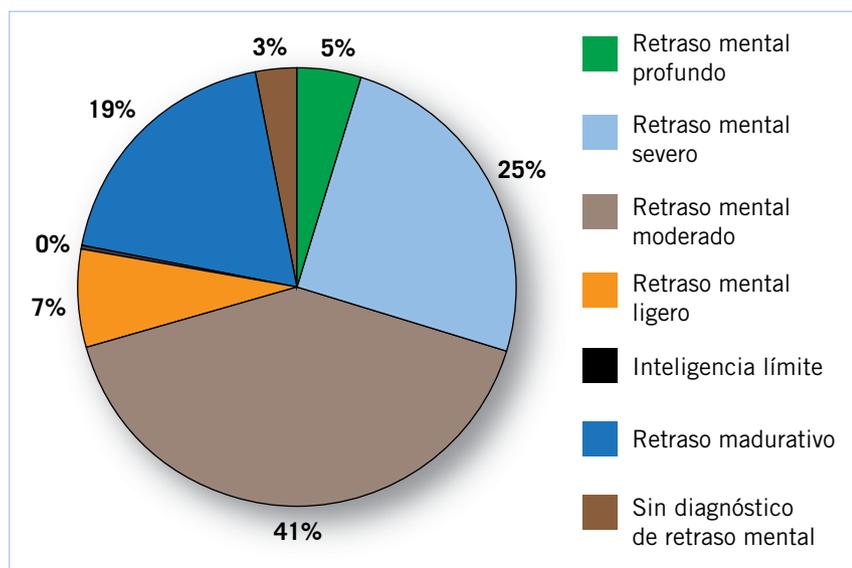


Figura 2. Distribución de las personas con síndrome de Down según el grado de retraso mental.

Tabla II. Desarrollo motor y de lenguaje en niños con síndrome de Down (elaboración propia a partir de: DSMIG 2000. Cunningham, 1988. *Down's syndrome. An introduction for parents. Souvenir Press Ltd. Human Horizon Series*)

Ítem	Edad media (en meses)	Edad media + 2 DS
Enderezamiento cefálico en prono	3	6
Cont. cefálico vertical	4	8
Reacción apoyo lateral	8	12
Reacción apoyo anterior	8	13
Sedestación estable	10	13
Bipedestación	13	21
Volteo	8	12
Rastreo	14	22
"Rodar"	12	17
Gateo	18	27
Marcha libre	24	33
Balbuceo	11	18
Responde a palabras familiares	13	18
Primeras palabras con significado	18	36
Muestra deseos con gestos	22	30
Hace frases de 2 palabras	30	60

lenguaje se retrasan más (Tabla II). En lo que respecta a la comunicación, funcionan bien en la utilización de gestos para comunicarse, pero muestran mayor dificultad para el habla; de modo que, entienden más de lo que pueden decir. Respecto a la cognición, tienen mayor capacidad de procesamiento y recuerdo de la información visual, que de la información verbal.

Diversos estudios con casos y controles han observado que los programas de intervención temprana mejoran el desarrollo global, los trastornos del comportamiento alimentario, el lenguaje, la integración social y la adaptación entre padres e hijos⁽⁷⁾. También pueden mejorar el pronóstico académico de estos niños. Los programas de intervención temprana conviene que

sean atendidos por profesionales con experiencia, habitualmente las asociaciones o fundaciones para personas con SD ofrecen este servicio con personal y recursos adecuados.

Desarrollo físico (póndero-estatural)

El desarrollo físico es más lento que los grupos poblacionales por edad y sexo de niños no afectados de SD. Por ello, las medidas póndero-estaturales deben ser referidas a estándares específicos para estos niños. Las primeras publicadas y de uso extendido son las tablas de Cronk. Recientemente, se ha publicado la actualización de tablas de crecimiento de niños españoles con síndrome de Down⁽⁸⁾. Se pueden consultar otras tablas de crecimiento

editadas en Internet: www.growthcharts.com y en www.growthcharts.com/charts/DS/hccharts.htm. También se ha observado, que estos niños tardan un mes en recuperar el peso del nacimiento, probablemente por todas las dificultades que plantean con su alimentación durante los primeros días de vida.

El crecimiento más lento no es atribuible, de forma generalizada, a déficit de hormona de crecimiento (GH) y, actualmente, se especula sobre el papel del IGF-1. Si observamos una disminución del crecimiento en referencia a las tablas estándares del SD, debemos investigar causas como: cardiopatía congénita, hipotiroidismo, enfermedad celíaca, déficit de hormona del crecimiento o ausencia de soporte nutricional, entre otras.

El estirón puberal es menos vigoroso que en la población general y suele ocurrir antes. También la prevalencia de obesidad en este grupo es mayor que en la población general, y debe ser considerada un problema de salud, en el que deben involucrarse médicos, enfermeras, miembros de la familia e individuos con SD. Se sugiere que la intervención debe combinar una dieta equilibrada, sin restricción energética y aumento de la actividad física.

Alteraciones de la función tiroidea

Sabemos que las alteraciones más frecuentes en la función tiroidea en niños con SD están incrementadas significativamente en todas las edades, aproximadamente el 45% de las personas con SD presentan disfunción de la glándula tiroidea, la mayor incidencia corresponde a elevaciones aisladas de la TSH (20-60%).

Los casos de hipotiroidismo adquirido a partir de la segunda década de la vida representan el 12-17% de los casos en pacientes con SD, de los que el 33% son de causa autoinmune, en cambio los casos de hipotiroidismo primario persistente, se observan solo en el 0,7% de los nacidos con SD, por lo que podemos decir que la disfunción tiroidea se incrementa con la edad, particularmente por encima de los 15 años.

La prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos aumenta por encima de los 8 años de vida y, en ocasiones, antecede al estado hipotiroideo en 12 a 18 meses. En el 35% de los adolescentes con anticuerpos antitiroideos y estado de hipotiroidismo subclínico (elevación aislada de TSH con T4 normal), se desarrollará un hipotiroidismo franco.

Gibson *et al.*⁽⁹⁾ hicieron el seguimiento de una cohorte de 103 niños con SD de 6 a 13 años de edad, y control a la edad de 10 a 20 años. Según estos autores, la probabilidad de presentar hipotiroidismo y precisar levotiroxina antes de los diez años de vida fue del 2%, si presentaban anticuerpos antitiroideos positivos en la segunda década de la vida, se elevaba esta probabilidad al 28% y llegaba al 34%, cuando se asociaba aumento aislado de la TSH. A la luz de estos resultados, los autores proponían el cribado anual de TSH solo cuando los resultados iniciales estén alterados (elevación aislada de TSH) y cada cinco años si la TSH es normal y no aparecen signos clínicos de sospecha de hipotiroidismo. En la adolescencia es conveniente, además, determinar la presencia de anticuerpos antitiroideos.

Dadas las limitaciones de este estudio (pequeño tamaño muestral, pérdida de pacientes), a falta de más pruebas, el grupo PrevInfad/PAPPS Infancia y Adolescencia⁽¹⁰⁾ aconseja el cribado sistemático de hipotiroidismo mediante la determinación de TSH en los controles habituales de salud. En casos de elevaciones aisladas de TSH, se aconseja control anual para confirmar un estado de hipotiroidismo franco, añadiéndose en la evaluación la determinación de *rT3*. En los controles de salud de la edad escolar, se determinarán los anticuerpos antitiroideos si se detecta aumento de la TSH. Por otra parte, no existe evidencia sobre el beneficio del tratamiento hormonal sustitutivo en elevaciones aisladas de la TSH⁽¹¹⁾.

Problemas cardíacos

La frecuencia de cardiopatías congénitas es mayor en estos niños que en la población general. Cerca de la mitad

Tabla III. Distribución de cardiopatías congénitas en síndrome de Down (distribución porcentual sobre el total de cardiopatías)

Tipo de cardiopatía	%
Defecto septo auricular	45
Defecto septo ventricular	35
Ostium Secundum	8
Ductus persistente	7
Tetralogía de Fallot	4
Otros	1

de los sujetos con SD padecen algún tipo de cardiopatía susceptible de control por un cardiólogo pediátrico y/o de cirugía correctora (Tabla III).

Un examen clínico normal no excluye la presencia de cardiopatía. En la etapa neonatal, la mitad de los niños con cardiopatía no presenta síntomas y quedan sin diagnosticar, y a las 6 semanas, un tercio de los casos pueden seguir sin diagnóstico.

La ecografía cardíaca es la prueba diagnóstica más adecuada para detectar las anomalías del corazón y debe realizarse en todo niño con SD, siempre en la etapa neonatal, en niños mayores a los que nunca se haya realizado exploración (aunque no muestren signos de cardiopatía) y en la etapa de adolescente o adulto joven⁽¹²⁾, ya que en estos, es frecuente la presencia de enfermedades cardíacas no congénitas, tales como: prolapso de válvula mitral (46%), en menor proporción prolapso de la válvula tricúspide, regurgitación aórtica, disfunción valvular y aumento del septo membranoso.

La mortalidad para cada tipo de malformación cardíaca es similar a la de niños sin SD, excepto en presencia de defecto atrioventricular completo, asociado a hipertensión pulmonar (13% vs 5%).

Trastornos odontológicos

Cabe destacar las siguientes características⁽¹³⁾ en los pacientes con SD:

- Notable retraso en la erupción dentaria, tanto temporal como permanente. Erupción irregular de dientes, hipodontias (presente en el 60% de los niños), anodontias y agenesias en la dentición (frecuencia 4-5 veces mayor que en la población general) y dientes supernumerarios en el 6%. Aparición de manchas blanquecinas de hipocalcificación en el 18% de casos.
- Grave y acusado compromiso periodontal, que afecta sobre todo al sector anteroinferior. La severidad de la enfermedad periodontal aumenta con la edad, pudiendo afectar al 39% de la población adulta. En la población pediátrica con SD, se encuentra inflamación gingival hasta en un 67% de casos. La causa puede atribuirse a mala higiene bucal y alimentación inadecuada, junto a factores locales como: maloclusión, bruxismo y malposición dentaria.
- Alta tendencia a maloclusiones dentarias, debido en parte a la macroglosia y la hipoplasia del maxilar. La más frecuente es la mordida cruzada (78%) y la mordida abierta.
- Menor incidencia de caries, relacionada con el retraso de la erupción dentaria y la función tamponante de la saliva, entre otros.
- El bruxismo se observa hasta en el 70% de los niños, afectando a las superficies triturantes de los dientes.

Por todo ello, deben revisarse e indicarse todas las medidas de higiene bucodental tendientes a mejorar la técnica del cepillado, uso de pastas dentífricas fluoradas, enjuague con colutorios con flúor, utilización de la seda dental, control de la dieta y de hábitos perniciosos (chupete, biberón de noche) en el domicilio, y control de la placa bacteriana, junto a los sellados de fisuras. En los casos en los que sea preciso, debe instaurarse el tratamiento con ortodoncia a pesar de las dificultades debidas a la gravedad de las maloclusiones y a la deficiente colaboración de estos

muchachos para el mantenimiento de la aparatología.

Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca (EC), como ocurre con otras patologías autoinmunes, es más frecuente que en la población general (4 al 7%), habitualmente de forma silente, asintomática o atípica, pasando desapercibida en niños con SD.

Por esta razón, en ausencia de síntomas sugestivos de EC, se recomienda el cribado sistemático mediante la determinación de marcadores serológicos a los 2-3 años de edad, siempre que haya estado tomando alimentación que contenga gluten, al menos durante un año. La determinación inicial será de anticuerpos antitransglutaminasa (ATGt-IgA) o ATGt tipo IgG, en los casos en que se asocia con déficit de inmunoglobulina tipo A (IgA).

Un resultado inicial negativo de los test serológicos de EC no excluye la posibilidad de que desarrolle la enfermedad a lo largo de la vida. La estrategia, para algunos autores, sería repetir los marcadores celíacos a los 6-7 años, o bien determinar la presencia de marcadores genéticos HLA DQ2 o DQ8, y si son positivos, continuar con los controles serológicos cada 2-3 años. No obstante, según un estudio que analizaba el coste-eficacia del cribado en niños con SD, no parece adecuado insistir en aquellos niños con un primer test negativo y sin ninguna sintomatología⁽¹⁴⁾.

Trastornos de la audición

La prevalencia de hipoacusia es elevada, a veces manifestada en forma de conductas desajustadas pseudopsiquiátricas. Algunos estudios demuestran, en niños con SD con edades comprendidas entre 2 meses a 3 años de edad, que el 34% presentan normoaudición, el 28% tiene sordera unilateral y un 38% padecen sordera bilateral. Solo el 4% de los niños presentó sordera neurosensorial y la mayoría de ellos presentaba hipoacusia conductiva⁽¹⁵⁾.

La correlación entre la audición, los problemas de adquisición y elabo-

ración del lenguaje en niños con SD, obliga a manejar este problema de forma enérgica, especialmente en lo relativo a la hipoacusia de conducción secundaria a: otitis media serosa, colesteatoma, estenosis del conducto auditivo externo o impactaciones de cerumen en dicho conducto.

Los actuales protocolos proponen realizar cribado universal de hipoacusia sensorial en el primer semestre de vida (potenciales auditivos automatizados, test de otoemisiones acústicas, o bien evaluación de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PET)). Después de los 6 meses, el cribado se realizará con pruebas de valoración basadas en reflejos conductuales audiológicos, impedanciometría o prueba de otoemisiones acústicas (OEA), dependiendo de la edad, nivel intelectual y estado de la audición.

Inestabilidad atlantoaxoidea

La inestabilidad atlantoaxoidea o subluxación atlantoaxoidea, definida por la existencia de un espacio de 5 mm o más entre el atlas y la apófisis odontoides del axis, está presente en el 10-20% de los menores de 21 años con SD, y es debida a la laxitud ligamentosa. Aunque la mayoría carece de síntomas, las formas sintomáticas pueden alcanzar el 1-2% de todos los niños con SD.

El diagnóstico se realiza mediante radiografía lateral de la columna cervical, en posición de flexión, neutra y en extensión, obtenida entre los tres y cinco años de edad.

Todos los niños con espacios superiores a 5 mm deben ser examinados en busca de síntomas de compresión medular (cansancio precoz, marcha anormal, parestesias en miembros, pérdida de fuerza, dolor o contracturas cervicales de repetición), estando indicada la realización de una resonancia magnética del área antes de decidir la restricción de la actividad deportiva o cualquier procedimiento que precise anestesia (maniobras que precisen de la hiperextensión del cuello).

La indicación de cribado en fase asintomática y, por ello, la incorporación de la técnica diagnóstica en las

recomendaciones de actividades preventivas, es controvertida. Mientras que, el *Medical Advisory Committee of the Special Olympics* recomienda la realización de la radiografía previa a la participación en los Juegos Olímpicos desde 1983, el *Committee on Sports Medicine and Fitness* de la AAP indica que, no hay evidencia científica que permita concluir, que las radiografías laterales de columna cervical tengan en los pacientes con SD un valor detector del riesgo de desarrollar lesión del cordón espinal y consideran de mayor utilidad el seguimiento clínico para el reconocimiento de los pacientes con síntomas de compresión medular⁽¹⁶⁾. Algunos autores de gran prestigio como *Pueschel*, resaltan que la inestabilidad atlantoaxial asintomática es una alteración, tan grave, como para justificar el trabajo y el gasto del cribado mediante radiología lateral⁽¹⁷⁾.

En nuestro servicio, preconizamos realizar cribado universal a los 3 años de edad y seguimiento clínico en todas las revisiones. Para evitar la irradiación innecesaria, solo realizamos radiografía cervical dinámica pasados los 3 años cuando no tengan realizada la prueba previamente o antes de aquellos procesos quirúrgicos o anestésicos que precisen de la manipulación del cuello. Algunos protocolos repiten el cribado a los 6 años, nunca después de los 10, ya que no se ha demostrado su utilidad después de esa edad, en ausencia de signos o síntomas relacionados⁽¹⁸⁾.

Inmunizaciones

Las vacunas recomendadas en la población con SD son las establecidas en los calendarios de vacunación para la población. Dada la "inmunosupresión relativa" de estos niños (déficit de subclases IgG2 e IgG4), las malformaciones anatómicas y la comorbilidad con cardiopatías y enfermedad respiratoria crónica, se recomienda vacunación antigripal anual, junto con otras vacunas como: varicela y neumocócica (tipo conjugada en menores de 5 años + vacuna polisacárida 23 valente, en mayores de 36 meses).

Otros problemas médicos

Los pacientes con SD pueden tener además otros problemas, algunos de ellos son observables mediante la aplicación del cribado recomendado

Tabla IV. Otros problemas médicos observables en la infancia y en la población adulta

Alteraciones del sueño
Apnea obstructiva del sueño (45%)

Otros problemas ortopédicos:

- Inestabilidad atlanto-occipital
- Hiperlaxitud articular
- Escoliosis
- Subluxación rotuliana
- Deformidades del pie (10,3%)

Infecciones otorrinolaringológicas:

- Otitis media
- sinusitis

Déficit selectivo de IgA y/o de subclases de IgG

Problemas de conducta:

- Déficit de atención, hiperactividad
- Autismo (5%)
- Depresión
- Demencia
- Enfermedad de Alzheimer (10,3-40%)

Epilepsia (5%)

Mioclonias

Hipsarritmia

Otros problemas endocrinológicos:

- Diabetes tipo I (1,4-10%)

Otros trastornos oftalmológicos:

- Nistagmus (35%)
- Estenosis conducto lacrimal (20%)
- Blefaritis (30%)
- Conjuntivitis

Alteraciones hematológicas:

- Desorden mieloproliferativo transitorio (reacción leucemoide)
- Leucemia aguda linfoblástica y no linfoblástica (1%)

Criptorquidia (40%)

Disgenesia gonadal en mujeres (40%)

en la población infantil en general, por ejemplo la criptorquidia; mientras que, en otros no existe evidencia científica de que necesiten intervenciones preventivas, pero que deben ser conocidos para diagnosticarlos en fases tempranas y permitir intervenciones precoces (Tabla IV).

Guía de actividades preventivas por grupos de edad, en niños con síndrome de Down

Teniendo en cuenta todas las patologías que se pueden asociar al síndrome, se han desarrollado una serie de guías de atención de la salud, en niños con SD. Entre ellas destaca la editada en 1999 por la *Down Syndrome Quarterly*⁽¹⁹⁾ o la *Medical Care and Monitoring for the Adolescent with Down Syndrome*⁽²⁰⁾. Respecto al control de salud en adultos con síndrome Down, cabe destacar *Health Care Management of Adults with Down Syndrome*.

En nuestro servicio, recomendamos una serie de actividades que quedan reflejadas en la Tabla V:

- Iniciar programas de intervención temprana del desarrollo psicomotor, lenguaje y conducta alimentaria. Valorar el desarrollo psicomotor con especial referencia al área del lenguaje.
- Controlar el crecimiento físico con tablas estándar para niños con SD (preferiblemente de población autóctona), en cada visita (semestrales durante los 2 primeros años, anuales entre los 2 y 6 años, bianuales a partir de esa edad).
- Determinar en todas las visitas la TSH (al nacer se incluiría dentro del cribado de metabolopatías universal a los recién nacidos). En caso de disfunción tiroidea compensada (elevación aislada de TSH), repetir cada seis meses TSH, T4 y rT3 hasta que se normalice la función o se diagnostique de hipotiroidismo franco. En la edad escolar, determinar anticuerpos antitiroideos al

menos en una ocasión (entre los 9 a 12 años).

- En la etapa neonatal, debe realizarse una ecografía cardíaca a los niños con SD. En niños mayores en los que nunca se haya realizado exploración y no muestren signos de cardiopatía, además de la exploración clínica, es recomendable realizarla también. En la etapa de adolescente y adulto joven, se repetirá ecografía cardíaca para descartar la disfunción de alguna de las válvulas del corazón.
- Realizar control, limpieza de la placa bacteriana y sellado de fisuras, a partir de los seis años y cada 6-12 meses por un odontólogo. A partir de los 8 años, debe realizarse estudio de maloclusión dentaria al menos bienalmente.
- En ausencia de clínica sugestiva de enfermedad celíaca, se determinarán a los 2-4 años los anticuerpos antitransglutaminasa (ATGtIgA) junto con cuantificación de IgA. Después de esa edad, repetir periódicamente la determinación de ATGtIgA cada 2-3 años o, al menos, hacer seguimiento clínico.
- Realizar cribado de hipoacusia en los primeros seis meses de vida, mediante test de otoemisiones acústicas, evaluación de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral o de potenciales auditivos automatizados. Realizar cribado de hipoacusia con pruebas basadas en reflejos auditivos conductuales, impedanciometría u otoemisiones acústicas, cada año hasta los 6 años y después cada dos años.
- Realizar exploración oftalmológica al nacer, 6 y 12 meses y al menos cada 2 años.
- Realizar radiografía lateral cervical en posición neutra, flexión y extensión, entre los 3 y 5 años de edad.
- Inmunizar a los niños con SD, según el calendario vacunal vigente en cada comunidad autónoma. Inmunizar frente a neumococo, varicela y gripe, según pautas vacunales recomendadas para grupos de riesgo.

Tabla V. Guía de actividades preventivas en niños con SD

	RN	2 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años	10 años	11 años	12 años	13 años	14 años	
Cariotipo	+																			
Consejo genético																				
Actividades Preventivas PAAS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Crecimiento	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nutrición																				
Evaluación cardíaca	ECO																Ecocardiograma			
Evaluación audición	PETC OEA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Evaluación oftalmológica	Reflejo rojo			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Evaluación tiroides	TSH al nacer			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cribado de celiaquía									Anticuerpos											
Evaluación bucodental							+													
Cribado columna cervical																				
Desarrollo psicomotor	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Coordinación con servicios educativos	Atención temprana																			

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

1. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 24 años. *Rev. de Dismorfología y Epidemiología*. 2004; Serie V(3): 68-81.
2. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet*. 2002; 359 (9311): 1019-25.
3. Frid C, Drott P, Lundell B, Rasmussen F, Anneren G. Mortality in Down's syndrome in relation to congenital malformations. *J Intellect Disabil Res*. 1999; 43 (Pt 3): 234-41.
- 4.*** Pueschel SM, Anneren G, Durlach R, Flores J, Sustrova M, Verman IC. Guidelines for optimal medical care of persons with Down syndrome. International League of Societies for persons with mental handicap (ILSMH). *Acta Paediatr*. 1995; 84 (7): 823-7.
- 5.*** VV. AA. Programa Español de Salud para personas con Síndrome de Down. Ed. FEISD (Federación Española del Síndrome de Down) Madrid 2011; 89 Págs. [disponible en Internet http://www.sindromedown.net/adjuntos/cPublicaciones/90L_downsalud.pdf con acceso 27-04-2014].
6. Riquelme I, Manzanal B. Factores que influyen en el desarrollo motor de los niños con síndrome de Down. *Rev. Med Inter. Síndrome Down*. 2006; 10 (2): 18-24.
7. Hines S, Bennett F. Effectiveness of early intervention for children with Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 1996; 2: 96-101.
8. Pastor X, Quintó L, Corretger M, Gasión R, Hernández M, Serés A. Tablas de crecimiento actualizadas de los niños españoles con síndrome de Down. *Rev Med Intern síndrome de Down*. 2004; 8 (3): 34-36
9. Gibson PA, Newton RW, Selby K, Price DA, Leyland K, Addison GM. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *Arch Dis Child* 2005; 90: 574-8.
- 10.*** Soriano J. Actividades Preventivas en síndrome de Down. Ed. PrevInfad (AEPap)/PAPPS Infancia y adolescencia. Madrid 2007: 19 Págs. [disponible en Internet https://www.aepap.org/previnfad/pdfs/previnfad_down.pdf con acceso 27-04-2014].
11. Tirosh E, Taub Y, Scher A, Jaffe M, Hochberg Z. Short-term efficacy of thyroid hormone supplementation for patients with Down syndrome and low-bordeline thyroid function. *Am J Ment Retard*. 1989; 93 (6): 652-6.
12. Geggel R, O'Brien J, Feingold M. Development of valve dysfunction in adolescents and young adults with Down syndrome and no known congenital heart disease. *J Pediatr*. 1993; 122: 821-3.
13. Pipa A, Álvarez J, Ruiz J. Síndrome de Down: alteraciones estomatológicas. Aspectos preventivos. *Rev Esp Pediatr*. 1999; 55 (4): 353-60.
14. Swigonski N, Kuhlenschmidt H, Bull M, Corkins M, Downs S. Screening for celiac disease in asymptomatic children with Down syndrome: Cost-effectiveness of preventing lymphoma. *Pediatrics*. 2006; 118: 594-02.
15. Shott SR, Joseph A, Heithaus D. Hearing loss in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001; 61 (3): 199-205.
16. Committee on Sports Medicine and Fitness. AAP. Atlantoaxial instability in Down syndrome: Subject review (RE9528). *Pediatrics*. 1995; 96 (1): 151-4.
17. Pueschel SM. Should children with Down syndrome be screened for atlantoaxial instability? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998; 152 (2): 123-5.
18. Brockmeyer D. Down syndrome and craniovertebral instability: Topic review and treatment recommendations. *Pediatr Neurosurg*. 1999; 31 (2): 71-7.
19. Cohen W. Health care guidelines for individuals with Down syndrome: 1999 revision. *Down Syndrome Quarterly*. 1999; 4 (3).
20. Roizen NJ. Medical care and monitoring for the adolescent with Down syndrome. *Adolesc Med*. 2002; 13 (2): 345-58, vii.

Bibliografía recomendada

- Pueschel SM, Anneren G, Durlach R, Flores J, Sustrova M, Verman IC. Guidelines for optimal medical care of persons with Down syndrome. International League of Societies for persons with mental handicap (ILSMH). *Acta Paediatr*. 1995; 84 (7): 823-7.
- Una de las guías clásicas de cuidados médicos para personas con SD, la mayor parte de sus consejos todavía siguen vigentes. Por otra parte, su primer autor es una de las referencias, en cuanto a publicaciones relacionadas con SD.

- VV. AA. Programa Español de Salud para personas con Síndrome de Down. Ed. FEISD (Federación Española del Síndrome de Down) Madrid 2011; 89 Págs. [disponible en Internet http://www.sindromedown.net/adjuntos/cPublicaciones/90L_downsalud.pdf con acceso 27-04-2014].
- Una revisión en español muy actualizada (la última revisión es del 2011) y ampliada. Da una visión pormenorizada del SD válida, tanto para profesionales como para familiares y tiene la ventaja de poder ser consultada por internet.

- Soriano J. Actividades Preventivas en síndrome de Down. Ed. PrevInfad (AEPap)/PAPPS Infancia y adolescencia. Madrid 2007: 19 Págs. [disponible en Internet https://www.aepap.org/previnfad/pdfs/previnfad_down.pdf con acceso 27-04-2014].
- Protocolo de la AEPap para el seguimiento del síndrome de Down. Incluye valoración de los diferentes estudios en función de la evidencia científica.

Caso clínico

Varón de 15 días de vida diagnosticado postnatalmente de síndrome de Down, acude a nuestra consulta de Pediatría para iniciar controles de salud.

Antecedentes familiares: padres jóvenes de 23 años, sin hábitos tóxicos ni antecedentes de consanguinidad. Un hermano sano de 2 años de edad. Historia familiar: un primo materno con SD (cariotipo 47 XY, + 21: trisomía primaria).

Antecedentes personales: embarazo controlado de curso normal. Control ecográfico del embarazo: no se evidencian

malformaciones cardíacas ni pliegue nugal. Parto hospitalario, a término (39 + 2 semanas), eutócico, presentación cefálica. Peso al nacimiento: 2.600 gramos. A la exploración en paritorio, destaca hipotonía generalizada, fenotipo Down, signo de la sandalia, mano en tridente, clinodactilia de 5º dedo de ambas manos y pliegue simiesco.

Pruebas complementarias: *Screening* de metabopatías pendiente de resultados. Test de hibridación in situ (HIS), compatible con trisomía 21 libre.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Protocolo de seguimiento del síndrome de Down (SD)

22. En relación con el SD, señale la respuesta CORRECTA:

- a. Es la principal causa genética de retraso mental.
- b. La hipotonía es una característica básica que aparece en prácticamente todos estos niños.
- c. Su desarrollo psicomotor está retrasado en todas las áreas.
- d. A y B son correctas.
- e. Todas son correctas.

23. En relación con la cardiopatía congénita en los niños con síndrome de Down, señale la respuesta FALSA:

- a. La presencia de una cardiopatía congénita en una ecografía gestacional obliga a investigar la posibilidad de un SD.
- b. Cerca de la mitad de los niños con SD tienen alguna malformación congénita al nacer.
- c. En un SD de 12 años sin estudio cardiológico previo, pero asintomático y con exploración física normal, no es necesario realizar ecocardiografía, basando con un electrocardiograma de confirmación.
- d. Las cardiopatías complejas suelen ser raras en el SD.
- e. La supervivencia de las cardiopatías en los niños con SD es, en general, similar al del resto de la población.

24. Respecto al seguimiento de los niños con SD, es cierto que:

- a. Debe realizarse siempre en unidades específicas.
- b. La primera labor de un pediatra es dar la noticia a los padres inmediatamente después del diagnóstico, primando la

urgencia de la notificación sobre cualquier otra consideración.

- c. Está limitada a la población con SD exclusivamente durante la etapa infantil, ya que el adulto con SD apenas tiene problemas significativos de salud.
- d. Respecto a su desarrollo psicomotor, el retraso de lenguaje es un indicador de un mayor grado de retraso mental.
- e. Todas las anteriores son FALSAS.

25. ¿Cuándo realizaría una radiografía cervical en posición neutra y dinámica (flexión y extensión) a un niño de 9 años con SD al que sigue en su consulta?, señale la FALSA:

- a. Siempre que manifieste signos neurológicos (parestias en miembros, caídas frecuentes, pérdida de fuerza en extremidades, etc.).
- b. Antes de una intervención quirúrgica que implique anestesia general.
- c. La radiografía cervical no es válida para el *screening* de inestabilidad atloaxoidea, dado su bajo rendimiento diagnóstico y riesgo de radiación. Solo realizaría resonancia magnética del área cervical en los casos sintomáticos.
- d. Debe realizarse al menos una vez durante la infancia, preferiblemente entre los 3 y 6 años de edad.
- e. Todas las respuestas son falsas.

26. A su consulta llega una niña de 6 años con síndrome de Down, que nadie había controlado hasta ahora, y observa que presenta un peso y talla bajos para los están-

dares infantiles y ningún hallazgo exploratorio significativo. ¿Qué medidas tomaría?:

- a. Solicitar unos marcadores celíacos.
- b. Solicitar estudio de función tiroidea.
- c. Compararlo con tablas de crecimiento específicas de población Down.
- d. a y b son ciertas.
- e. Todas son ciertas.

Caso clínico

27. En relación con el diagnóstico prenatal en el caso propuesto, usted considera que:

- a. No existían indicios que hicieran pensar en un embarazo de riesgo (ausencia de pliegue nuchal o cardiopatía congénita en las ecografías gestacionales, ausencia de antecedentes familiares significativos y el hecho de tratarse de una madre joven).
- b. Se debería haber considerado la edad paterna a la hora de evaluar el riesgo.
- c. Dado el antecedente familiar de SD, debería haberse realizado amniocentesis.
- d. Por el antecedente familiar, debería haberse realizado triple *screening* seguido de amniocentesis, según el resultado de este.
- e. Todas son CIERTAS.

28. Usted es el neonatólogo que atiende el parto, ¿cuándo habría informado a la familia sobre el diagnóstico de SD en el niño?

- a. Esperaría al resultado del cariotipo que he solicitado nada más nacer, ya que la presencia de un fenotipo compatible no es

motivo suficiente para dar una noticia de tan nefastas consecuencias.

- b. Informaría inmediatamente a la madre en el propio paritorio.
- c. Daría la noticia al padre en la salita de espera de los familiares, buscando algo de intimidad, mientras damos tiempo a que se recupere la madre para informarla también.
- d. Buscaría un momento adecuado, lo antes posible, pero sin precipitaciones; en el que reuniría a ambos padres, en presencia del niño, en una salita cómoda

donde nos pudiéramos sentar y mantener una charla distendida, pero manteniendo el tono profesional.

- e. La persona mejor preparada para dar ese tipo de noticias es el genetista, al que he derivado el caso.
- 29. Si usted es el pediatra de cabecera al que le llega este caso, ¿qué medidas tomaría en la primera visita?**
- a. En este caso, no solicitar estudio ecocardiográfico, ya que la ecografía gestacional ha descartado cardiopatía congénita y es un gasto innecesario.

b. Si dispongo de poco tiempo para la visita, citar a los padres para otra entrevista más calmada.

- c. Intentar hacer hincapié en la información previa y el consejo genético recibido en la Maternidad, completando todos los aspectos de la información que hayan quedado poco desarrollados. A continuación, iniciar el protocolo de seguimiento de niños con SD.
- d. Las respuestas b y c son correctas.
- e. Todas las respuestas son correctas.

Una visión general sobre las enfermedades raras

D. González-Lamuño Leguina

Profesor Titular de Pediatría. Universidad de Cantabria
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario M. Valdecilla
Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, Cantabria



Resumen

Se considera enfermedad rara (ER) o ultra rara, a aquella patología que tiene una baja incidencia en la población. Sin embargo, son muchos los afectados a nivel global. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cerca de 500 millones de personas en el mundo padecen algún tipo de ER y otros tantos pudieran estar sufriendola sin saberlo. Se estima que existen cerca de 8.000 enfermedades raras diferentes, la mayoría de origen genético, aunque también existen patologías infecciosas o degenerativas. Aunque existe una gran variedad de ER, la mayoría comparten elementos comunes, como son: el diagnóstico tardío o la falta de diagnóstico; la gravedad, cronicidad y el carácter discapacitante; la ausencia de tratamientos efectivos y la falta de conocimiento o información por parte de los profesionales sanitarios y de la sociedad en general. La complejidad en la asistencia a estos pacientes, altamente dependientes del sistema sanitario, hace necesario un modelo de atención integral, similar al "modelo de atención pediátrico". La atención que necesitan estos pacientes debe permitirles desarrollar un "proyecto de vida", considerando aspectos relevantes de la vida del individuo, como son su entorno familiar y social más cercanos. Las necesidades de estos pacientes, el acceso a las nuevas tecnologías de la información y formas de comunicación han favorecido el desarrollo de un creciente número de asociaciones y organizaciones no gubernamentales, que surgen para promover y financiar la investigación de estas ER. Las agencias de Salud de los países desarrollados han respondido a estas demandas con convocatorias y legislación específica para minimizar los efectos derivados de la condición de ER

Abstract

It is considered rare (RD) or ultra rare disease, a condition with a low incidence in the population. However, globally there are many affected by RD. According to the World Health Organization (WHO), approximately 500 million people worldwide suffer from some form of RD and many others might be suffering it unknowing it. It is estimated that there are more than 8000 different rare diseases, mostly genetic, but there are also infectious and degenerative diseases. Although there is a wide variety of RD, most share common elements such as: delayed diagnosis or failure to diagnose; severity, chronicity and disabling nature; the absence of effective treatments; lack of knowledge or information by health professionals and all the society. The complexity of care for these patients, highly dependent on the health system, necessitates a comprehensive care model, similar to the "model of pediatric care." The care needed to enable these patients develop a "life plan" considering relevant aspects of the individual's life as are their closest family and social environment. The needs of these patients, access to new information technologies and communications have favored the development of a growing number of associations and NGOs that arise to promote and fund research into these RD. Health agencies in developed countries have responded to these demands with calls and specific legislation to minimize the effects of ER status

Palabras clave: Enfermedades raras; Enfermedades de baja prevalencia; Enfermedades genéticas; Atención integral.

Key words: Rare Diseases; Diseases of lower prevalence; Genetic diseases; Comprehensive care.

Introducción

El pediatra debe considerarse como un elemento clave en la transmisión de la información útil para los pacientes y sus familias, tanto en la adecuada interpretación de las pruebas diagnósticas que permiten acceder a nuevas opciones de tratamiento, como en las oportunidades derivadas de las políticas de atención a los pacientes con ER.

El enorme reto y complejidad que puede suponer la atención pediátrica, tanto de un niño con una enfermedad rara (ER) como de su familia, pone de manifiesto la necesidad de una adecuada formación continuada en aspectos tan dispares como son la nueva genética y los recursos sociosanitarios y/o educativos para niños con determinadas ER. Las potentes técnicas de estudio del genoma completo utilizadas para el diagnóstico de pacientes con ER, permiten detectar alteraciones en muchas regiones genómicas, descritas y no descritas, que ayudan tanto a la identificación de nuevos síndromes como a interpretar algunos aspectos moleculares de muchas enfermedades complejas. Una adecuada utilización de esta información, ya disponible en el ámbito clínico, puede dar la oportunidad de investigar diferentes aspectos de una enfermedad rara sin tener que realizar estudios complejos alejados de las necesidades asistenciales de los pacientes⁽¹⁾.

Por otro lado, el impacto de por vida que conllevan muchas ER, obliga a un seguimiento continuado del niño, centrado tanto en los aspectos evolutivos del mismo como en la adaptación de la familia al problema. Además de la dura realidad a la que se enfrentan, los padres frecuentemente deben tomar decisiones inmediatas sobre el tratamiento médico o quirúrgico de su hijo, o enfrentarse a una condición letal o incapacitante que les “roba” sus expectativas. Solo una adecuada atención a cada uno de los múltiples problemas a los que se enfrentan estos niños y sus familias, ayuda a minimizar el potencial hán-

dicap asociado a las ER. A pesar de la indudable complejidad que conlleva la profundización en este campo, el pediatra debe introducirse en el conocimiento de estas enfermedades, con la finalidad de fundamentar su implicación en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes. Su abstención ante esta responsabilidad, repercutiría negativamente en la atención a estos enfermos, que deberá compartir con los especialistas correspondientes⁽²⁾.

Definición

Desde el punto de vista clínico, las ER se caracterizan por comprometer la calidad de vida de los afectos, causando una grave discapacidad intelectual o física. Asimismo, es frecuente que estas enfermedades tengan un carácter progresivo y condicionen una mortalidad precoz. En determinadas ER que causan un deterioro progresivo e inexorable, un diagnóstico puede, además, suponer virtualmente una sentencia de muerte precoz.

Cuando calificamos una enfermedad como *rara*, estamos aludiendo a una enfermedad o trastorno de escasa frecuencia (una enfermedad es rara, o poco común, cuando afecta a menos de cinco de cada 10.000 personas), pero también a la presencia de una patología que supone, además, un desafío sociosanitario por la complejidad de su manejo y las necesidades de los pacientes. Para cerca del 50 por ciento de los afectados, incluso en nuestro país, el diagnóstico de una enfermedad rara implica un riesgo vital o discapacitante significativo⁽³⁾.

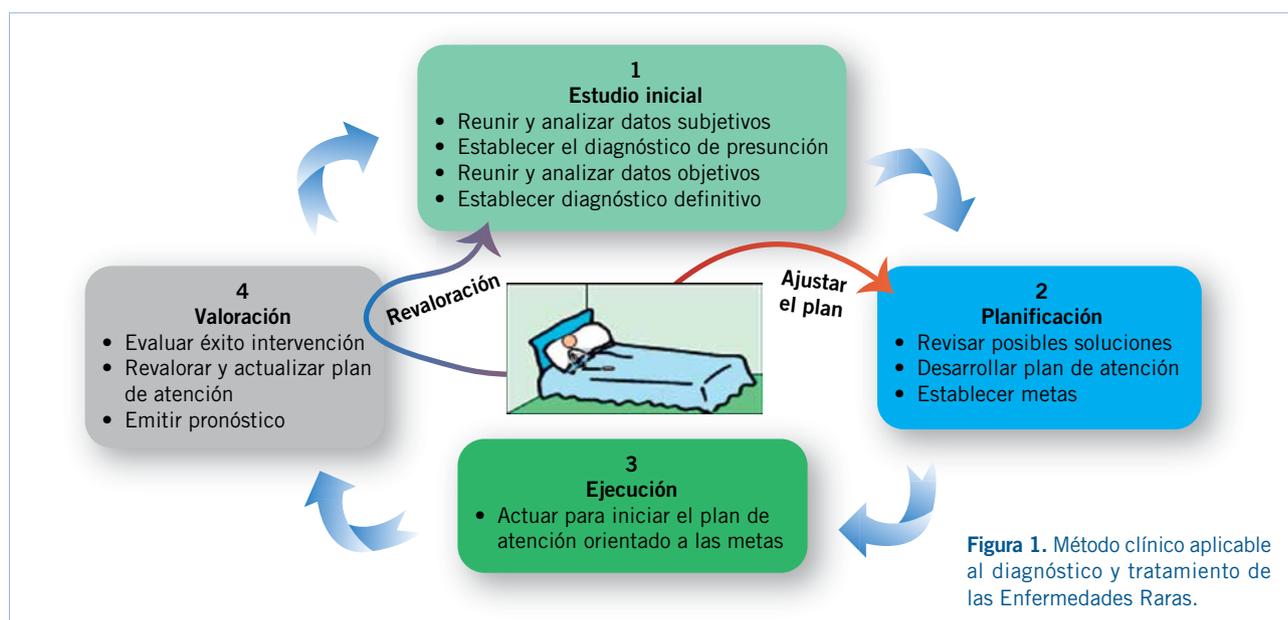
Si bien cada ER afecta a menos de 20.000 pacientes en España, el conjunto de población afectado por todas estas patologías, también llamadas huérfanas, supera los tres millones de españoles. Según los datos de la Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores de la Comisión Europea, estas enfermedades afectan hasta un seis por ciento de la población total de la Unión Europea, en algún momento de la vida. Es decir, alrededor de quince millones de personas

en la Unión Europea (en la Europa de los 27) están o se verán afectadas por una ER⁽³⁾.

Un elevado porcentaje de las denominadas enfermedades raras tienen un **origen genético**; de ahí, la gran importancia que tiene para este conjunto de enfermedades la disciplina genética en todas sus vertientes diagnósticas, terapéuticas o de investigación. Con el apoyo de otros especialistas, desde la perspectiva de la genética clínica es posible realizar una adecuada aproximación no solo en la fase diagnóstica sino también en la fase de seguimiento, ya que la aproximación desde la genética favorece un adecuado manejo clínico al entender mecanismos moleculares fundamentales en la fisiopatología de estas enfermedades⁽²⁾.

El adecuado conocimiento y abordaje de los pacientes afectados por todas las enfermedades raras no puede generalizarse, ya que cada una de ellas tiene su propia idiosincrasia derivada de las opciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas, pero en general puede asimilarse al clásico método clínico o a la aproximación sistemática que se hace desde la *genética clínica* (Fig. 1). Muchas de las necesidades que manifiestan los pacientes y sus familias se establecen, tanto a partir del diagnóstico y asesoramiento genético como de la investigación de las bases moleculares y celulares, que explican los mecanismos de producción y fisiopatología de estas enfermedades. Esta aproximación es la que permite abrir un campo de posibilidades para definir dianas moleculares que sean la base de nuevas terapias⁽⁴⁾.

Existe sin embargo, un déficit importante en el conocimiento médico y científico, no solo de la historia natural de muchas de las ER, sino también de sus mecanismos biológicos, genéticos y moleculares, aspecto relevante a considerar, ya que cuando se produce un progreso, suele estar referido básicamente a la identificación de los genes que permiten el diagnóstico o una aproximación terapéutica basada en aspectos genéticos o dianas moleculares⁽²⁾.



Sobre las enfermedades raras

¿Cuántas enfermedades raras existen?

Existen miles de enfermedades raras. Hasta la fecha, se han identificado de siete a ocho mil enfermedades raras y se describen regularmente nuevas enfermedades en la literatura científica.

El número de enfermedades raras depende del grado de especificidad usado al clasificar los diferentes trastornos. Hasta ahora, en el campo de la medicina, se define enfermedad como una alteración del estado de salud, que se presenta con un patrón único de síntomas y con un solo tratamiento. Considerar un patrón como único depende por completo del nivel de definición de nuestros análisis. Cuanto más preciso sea nuestro análisis, mayor número de matices apreciamos. Esta complejidad se refleja en las diferentes clasificaciones que proporciona *Orphanet*. De las cinco nuevas patologías o ER descritas cada semana, el 80 por ciento tiene un origen genético, el 20 por ciento restante se debe a causas infecciosas (bacterianas o virales), alérgicas, degenerativas, proliferativas o autoinmunes⁽⁵⁾.

Si bien casi todas las enfermedades genéticas son ER, no todas las enfermedades raras son enfermedades genéticas.

Aunque la mayoría son genéticas y están presentes al nacimiento, no se manifiestan hasta edades posteriores. Las ER afectan a cualquier persona y pueden manifestarse a cualquier edad. Así pues, las ER se presentan desde el nacimiento o en la infancia, como por ejemplo: la amiotrofia espinal infantil, la neurofibromatosis, la osteogénesis imperfecta, las enfermedades lisosomales, la acondroplasia y el síndrome de Rett. Ya en la madurez, se manifiestan

tan enfermedades genéticas, como: la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, la esclerosis lateral amiotrófica, el sarcoma de Kaposi y el cáncer de tiroides, entre otras⁽⁵⁾. No existen clasificaciones validadas para las Enfermedades Raras. Algunas clasificaciones como la que se presenta, permiten tener una visión de conjunto, ordenándolas de forma jerárquica según las dolencias y afecciones que provocan (Tabla I).

Tabla 1. Clasificación jerárquica de las Enfermedades Raras en *Orphanet* (ficheros accesibles en formato XML, disponibles en versión inglesa, <http://www.orphadata.org/cgi-bin/inc/product3.inc.php>)

Rare cardiac diseases	Rare immunological diseases
Developmental anomalies during embryogenesis	Rare systemic and rheumatological diseases
Inborn errors of metabolism	Rare odontological diseases
Rare gastroenterological diseases	Rare circulatory system diseases
Rare neurological diseases	Rare bone diseases
Rare abdominal surgical diseases	Rare otorhinolaryngological diseases
Rare hepatic diseases	Rare infertility disorders
Rare respiratory diseases	Rare tumors
Rare urogenital diseases	Rare infectious diseases
Rare surgical thoracic diseases	Rare intoxications
Rare skin diseases	Rare gynaecological and obstetric diseases
Rare renal diseases	Rare surgical maxillo-facial diseases
Rare eye diseases	Rare allergic disease
Rare endocrine diseases	Teratologic disorders
Rare haematological diseases	Rare cardiac malformations
	Rare genetic diseases

¿Cuántas personas están afectadas por ER en España?

Del 6 al 8 por ciento de la población mundial, más o menos, estaría afectada por estas enfermedades.

Es decir, más de tres millones de españoles y veintisiete millones de europeos tienen una ER más o menos manifiesta clínicamente⁽³⁾.

No existen registros completos de estas enfermedades, únicamente desde algunas sociedades científicas o a partir de determinados registros de tratamientos podemos conocer el número exacto de afectados. Además, para cada ER el número de personas afectada es significativamente diferente y tratándose de enfermedades genéticas, la variabilidad entre unas regiones y otras puede ser muy grande. De una cincuentena de ER estarían afectados algunos millares de personas en España; unas quinientas ER afectan a unos centenares de personas; y algunos millares de estas patologías solo se presentan en decenas de personas. Como ejemplo de la gran variabilidad, podemos enunciar diferentes ER y estimar *grosso modo* el número de afectados que existen en España:

- Unas 10.000 personas afectadas por diversos tipos de anemia (talasemia, células falciformes).
- Unas 8.000 personas afectadas por los diversos tipos de ataxias de la infancia, juventud y madurez.
- Unas 6.000 afectadas de esclerosis lateral amiotrófica.
- De 4.000 a 5.000 enfermos afectados de fibrosis quística.
- 5.000 casos de esclerodermia.
- Unos 3.000 enfermos afectados de miopatía de Duchenne.
- 2.500 casos de síndrome de Gilles de la Tourette.
- 2.000 casos de osteogénesis imperfecta.
- 1.000 casos de patologías mitocondriales.
- De 250 a 300 afectados por leucodistrofias.
- 200 casos de la enfermedad de Wilson.

- 100 casos de enfermedad de Pompe.
- 150 casos de anemia de Fanconi.
- 80 casos del síndrome de Apert.
- 6 casos del síndrome de Joubert.

¿Cómo se manifiestan las ER?

Las ER presentan una amplia diversidad de alteraciones y síntomas que varían no solo de una patología a otra, sino también de un paciente a otro y a lo largo de la vida. Dos personas pueden sufrir la misma enfermedad con diferente grado de afectación y de evolución⁽³⁾.

Sin embargo, los afectados refieren problemas comunes; de tal modo que, hasta dos terceras partes de los afectados por ER tienen problemas graves e invalidantes caracterizados por:

- Una aparición precoz, dos de cada tres surgen antes de los dos años.
- Muchas de ellas se manifiestan con malformaciones congénitas o trastornos presentes al nacimiento. Estas malformaciones, en general, son de origen multifactorial pero pueden ser muy discapacitantes.
- Son frecuentes los dolores crónicos, que están presentes en uno de cada cinco enfermos, y complicaciones ante las enfermedades intercurrentes propias de la infancia, como son las crisis de dificultad respiratoria, diarreas, etc. Esta situación genera múltiples ingresos hospitalarios.
- Los niños con ER presentan problemas en el desarrollo, manifestado como déficit motor, sensorial o intelectual en la mitad de los casos. Este retraso origina algún tipo de discapacidad y graves problemas en lo que respecta a la posibilidad de llevar una vida autónoma en uno de cada tres casos.
- En casi la mitad de los pacientes, el pronóstico vital está en juego. A las ER se les puede atribuir el 35 por ciento de las muertes ocurridas antes de haber alcanzado el primer año de vida; el 10 por ciento de las producidas entre el primer y quinto año de edad; y el 12 por ciento de las cuantificadas entre los cinco y quince años⁽¹⁾.
- En general, hay que pensar en ellas cuando los síntomas o “asociación

de síntomas” no son típicos de ninguna otra enfermedad o existe una asociación inexplicada de síntomas.

¿Cuáles son los principales problemas de los afectados?

- La falta de información sobre la enfermedad, que conduce a un peregrinaje doloroso para las familias. En muchos casos, tardan años en encontrar un diagnóstico correcto. Con frecuencia, también se producen retrasos inaceptables y de alto riesgo en el tratamiento.
- La ausencia de centros de referencia, especialistas, medicamentos y protocolos, que acentúan el aislamiento y la incertidumbre tras el diagnóstico.
- El empobrecimiento de las familias, causado por los desmesurados gastos, no cubiertos por el Sistema Nacional de Salud, que deben soportar.
- La descoordinación entre profesionales de la salud y la falta de experiencia en ER, tanto de los médicos de Atención Primaria como de especializada. Todo esto dificulta la estrategia terapéutica.
- Las dificultades en el acceso a medicamentos huérfanos y/o tratamientos.
- El impacto social y psicológico en las familias, además del escaso apoyo escolar y laboral para su integración.
- Los pacientes con ER reclaman una aproximación empática a sus muchas y trascendentes preocupaciones. Una reivindicación constante es la de la necesidad de comunicación entre enfermos y profesionales, no solo aprender a hablar con ellos sino también aprender a escucharles. Esta ha sido también una reclamación constante de asociaciones de enfermos, como: NORD, EURORDIS, FEDER, así como de cada una de las asociaciones de personas afectadas por enfermedades raras que han venido trabajando desde hace años por la causa. No cabe duda de estas asociaciones y la posibilidad

de comunicarse a través de Internet ha resultado de gran ayuda para los afectados de ER^(1,6,7).

Accesibilidad de las pruebas diagnósticas

Las ER tienen una especial trascendencia en la edad infantil, ya que con frecuencia producen alteraciones físicas y funcionales que pueden interferir en el desarrollo del niño y provocar un estado de discapacidad que va a condicionar su vida adulta. Mediante los diferentes programas de cribado neonatal, gracias a las nuevas técnicas de análisis genético y cuantificación de productos derivados del metabolismo, se investiga sistemáticamente en todos los recién nacidos, la posible existencia de graves ER tratables. En aquellos pacientes que presentan enfermedades no detectables mediante las estrategias anteriores, el diagnóstico precoz es responsabilidad de los pediatras de Atención Primaria y de los Servicios Especializados de Pediatría.

Actualmente, pueden diagnosticarse muchas ER mediante análisis biológicos de diferente complejidad, que suelen tener implicaciones genéticas y, ocasionalmente, hereditarias y familiares. Estos análisis son un elemento importante en la atención a estos pacientes, ya que en ocasiones permiten un diagnóstico precoz, y eventualmente un cribado en cascada familiar o una prueba prenatal. Dado el gran número de pruebas y la necesidad de diseñar y validar un conjunto específico de análisis de diagnóstico para cada una de las ER, ningún centro puede ser autosuficiente en este terreno. Es preciso intercambiar material de pacientes y pruebas más allá de las fronteras nacionales, consiguiéndose de esta forma paliar una carencia significativa en materia de disponibilidad de análisis para ER. Es necesario facilitar este intercambio de muestras biológicas y resultados mediante normas y procedimientos claros, transparentes y consensuados a escala nacional y de la Unión Europea⁽⁴⁾.

Se requiere reducir las diferencias reglamentarias entre países en materia de confidencialidad, reembolso, trans-

porte, almacenamiento de muestras y certificación de laboratorios. Conviene instar a los laboratorios a que participen en pruebas de aptitud, prestando especial atención a sus resultados en materia de notificación. Hay que velar porque exista consejo genético previo y ulterior a los análisis. Esto requiere un apoyo apropiado (según el número de análisis por año) a los laboratorios de referencia. En los últimos años, instituciones interesadas en el marco de la Comisión Europea, el Consejo de Europa y en particular la OCDE, han trabajado a favor de una política de refuerzo de la calidad de los laboratorios⁽⁴⁾.

En algunas ER, en que los síntomas son muy evidentes o disponemos de técnicas de cribado que las identifican al poco tiempo del nacimiento, el diagnóstico puede realizarse de forma precoz. En estos casos, la rápida instauración de un tratamiento efectivo puede evitar que se produzcan alteraciones irreversibles, como por ejemplo, en el caso del hipotiroidismo congénito o de la fenilcetonuria. Sin embargo, es mucho más frecuente que las ER sean de difícil diagnóstico debido a la falta de especificidad de su clínica. Esta puede comenzar de forma insidiosa y con afectación multisistémica, lo que desorienta al clínico cuando se enfrenta inicialmente a ella. Los pacientes suelen acudir inicialmente a su médico o pediatra de Atención Primaria, que al no disponer de tiempo suficiente para su estudio en profundidad y carecer de experiencia en el manejo de este tipo de enfermedades, suele remitirlo a un servicio especializado de referencia. A partir de ese momento, al paciente se le comienzan a realizar una serie de pruebas diagnósticas complejas y, debido a la afectación multisistémica, puede ser necesaria la participación de varios especialistas en el proceso. En este punto, es muy necesaria una visión integral del enfermo difícilmente alcanzable en estructuras sanitarias con tendencia a la super-especialización y en las que el intercambio de información entre especialistas no es todo lo fluido que sería necesario⁽⁸⁾.

Hasta llegar al diagnóstico definitivo, que con frecuencia se retrasa más de lo deseable, no es infrecuente que estos pacientes sufran largas estancias hospitalarias, sean sometidos a múltiples pruebas diagnósticas y que las familias inicien lo que en ocasiones podemos denominar como “peregrinaje”, acudiendo a nuevos médicos, tanto en el sector público como en el privado o incluso llegando a recurrir a la “medicina alternativa”. Durante este tiempo, también puede ser necesario que tengan que desplazarse a otras ciudades o incluso a otros países, para llegar a obtener un diagnóstico definitivo para el padecimiento de su hijo, sobre todo, cuando residen en localidades distantes de los grandes centros de especialidades, donde puede ser difícil acceder a un centro asistencial dedicado a estas patologías. Todo este proceso puede ocasionar una importante repercusión psicológica sobre los padres, que tienen que afrontar la “incertidumbre” de no saber qué le pasa exactamente a su hijo, y ocasiona además un importante coste económico para la familia⁽⁹⁾.

Disponibilidad de un tratamiento adecuado

Dentro de un sistema sanitario público, las personas diagnosticadas de una ER tienen el mismo derecho a recibir el mejor tratamiento posible que quienes presentan una enfermedad de mayor prevalencia.

Sin embargo, es fácil comprobar que no siempre es factible poner en práctica este principio, y que una vez se ha conseguido realizar el diagnóstico de la enfermedad, es posible que no existan los medios o los medicamentos adecuados para tratarla. Muchas de estas enfermedades exigen para su tratamiento la utilización de un amplio abanico de recursos médicos y el empleo de fármacos muy concretos. Sin embargo, no resulta viable que la industria farmacéutica asuma el coste de la investigación, desarrollo y comercialización de fármacos nuevos y específicos para determinadas enfermedades raras, debido a la escasa

rentabilidad que estos medicamentos pueden ofrecerle, puesto que el número de personas que los utilizarán es muy reducido. Para afrontar este problema, países como Estados Unidos y Japón comenzaron a poner en marcha medidas legislativas para favorecer la investigación, desarrollo y comercialización de fármacos para las ER⁽¹⁰⁾.

A principios de los años 80 se redactó en Estados Unidos la primera regulación sobre medicamentos huérfanos, y este hito se debió, en gran medida, a las reivindicaciones de las asociaciones de enfermos y de familiares de afectados por enfermedades de baja prevalencia. Sus quejas fundamentales se centraban en la “crónica” escasez de medicamentos que sufrían, debido a la falta de rentabilidad para la industria farmacéutica de las inversiones para desarrollar nuevas moléculas o fármacos para tratar sus enfermedades. La única solución que se entrevió fue que los estados incentivaran con subvenciones económicas la investigación en este campo. Siguiendo esta filosofía, en la Comunidad Europea se han puesto en marcha iniciativas legislativas específicas para promover la investigación en este campo y, por lo tanto, el tratamiento de las enfermedades raras presenta en la actualidad un panorama más esperanzador que el que existía hace unas décadas. Ante el mayor interés sanitario y social por estas enfermedades, la posibilidad de conseguir un diagnóstico más precoz, el mejor conocimiento de la fisiopatología, los avances de tipo tecnológico, etc.; cada vez son más escasas las enfermedades de este tipo, para las que no se dispone de “alguna” opción terapéutica más o menos efectiva⁽⁸⁾.

Repercusión de las enfermedades raras pediátricas en el paciente y en los familiares

Las ER pediátricas, por su carácter crónico, repercuten no solo en el niño que las padece, sino también sobre su familia y sobre la sociedad en general.

Las consecuencias para el enfermo varían en función de la clínica y de la edad del paciente, siendo particularmente crítico el primer año de vida por la posibilidad de afectación grave del crecimiento y desarrollo. En el periodo escolar, las ausencias obligadas, las hospitalizaciones frecuentes y la discapacidad que experimenta el niño, pueden alterar su proceso de socialización. Al llegar la adolescencia, la propia enfermedad y su tratamiento pueden alterar el desarrollo de la independencia y de la propia imagen corporal. De esta manera, la ER, con independencia de su clínica específica, hace que los niños y los adolescentes que las padecen se puedan sentir diferentes y existe el riesgo de que desarrollen problemas de comportamiento y fracaso escolar⁽¹¹⁾.

La repercusión de la ER durante la edad pediátrica no se circunscribe exclusivamente a los propios enfermos, sino que se extiende también al ámbito de la familia en la que estos niños se desenvuelven. Si en el caso de los adultos, la familia cercana ejerce un importante papel como “cuidadores informales”, este rol es mucho más trascendente cuando el enfermo es un niño. En estas circunstancias, resulta fundamental que exista una buena relación entre ellos y el pediatra que se ocupa de la atención de su hijo. Sin embargo, dicha relación puede estar mediatizada por dos factores especialmente relevantes. En primer lugar, la amplia difusión de información sanitaria a través de los medios de comunicación social, o de Internet, ha determinado que los pacientes y sus familias adquieran un mayor protagonismo en su propio cuidado y reivindiquen la puesta en marcha de medidas específicas con respecto a su situación y asistencia, lo que condiciona un nuevo espectro de prioridades en la demanda de atención sociosanitaria. Adicionalmente, los puntos de vista de los profesionales sanitarios y de las propias familias no tienen por qué estar en concordancia a la hora de identificar las necesidades del paciente pediátrico y de su familia, así como al priorizar la puesta en marcha de actua-

ciones para satisfacer dichas necesidades. Se ha descrito que las familias pueden identificar diferente número, y tipo, de necesidades con relación al cuidado de sus hijos enfermos, que los que consideran imprescindibles los médicos que los atienden, y que el pediatra de Atención Primaria no siempre es totalmente consciente del conjunto de necesidades psicosociales y asistenciales que requiere un niño con enfermedad crónica. En consecuencia, puede haber familias que mantengan un contacto regular con el sistema asistencial y que, a pesar de todo, presenten necesidades no satisfechas. Por tanto, toda determinación de las necesidades del niño con ER, debiera contar con la participación de todos los colectivos involucrados en el proceso asistencial, incluyendo a los pediatras y a las familias⁽¹²⁾.

Los principales estudios destinados a valorar cuáles son las principales necesidades de las familias con enfermos pediátricos crónicos, se han llevado a cabo fundamentalmente en países anglosajones. En ellos, se han identificado un conjunto de necesidades como más frecuentes, con independencia de la enfermedad que estamos considerando. La “información” suele aparecer como una necesidad no satisfecha con gran frecuencia y se ha llegado a describir que alrededor del 91% de las familias les gustaría tener más información respecto a la enfermedad que afecta a su hijo, sobre el tratamiento prescrito y sobre la evolución clínica que cabía esperar. Las familias también consideraban como algo positivo el hecho de recibir la información directamente del propio médico encargado del caso⁽¹³⁾.

Además de la información, otra necesidad importante es el deseo de que exista una “atención integral” que coordine la planificación de la atención continuada, tanto para el enfermo como para la familia y que ayude a esta última a evaluar las necesidades del niño enfermo, llegando a considerar que la tarea de “supervisión” o “coordinación” de la atención podría ser una de las misiones a desempeñar por el pediatra de Atención Primaria⁽¹⁴⁾.

También se ha descrito como necesidad no satisfecha muy importante para las familias, la posibilidad de tener “apoyo familiar”; puesto que, se considera que la prevalencia de los problemas emocionales, del desarrollo y educativos en los niños con ER es alrededor del doble que la existente en los niños “sanos”, y los progenitores también se ven afectados a nivel físico y emocional por la “carga” que ocasiona su papel de cuidadores⁽¹⁵⁾.

Sin embargo, la posible importancia de este conjunto de necesidades debe ponderarse en función de las características metodológicas de los estudios en que se han obtenido. A este respecto, la mayoría de estos trabajos se han llevado a cabo, principalmente, en países anglosajones en los que las expectativas y roles familiares no tienen por qué ser directamente equiparables a los existentes en España, por lo que no siempre es posible realizar una extrapolación directa de sus resultados. Además, la fuente de información utilizada también influye en el resultado de los mismos. La mayoría de ellos se basan en los datos proporcionados por la madre o en las respuestas combinadas de las madres y los padres como “progenitores”. Cuando ambos progenitores han tenido que identificar cuáles son las principales necesidades no satisfechas, las referidas por las madres y los padres diferían en cierto grado, pues las madres referían más necesidades que los padres. Habitualmente, ambos progenitores manifestaban como necesidades la información y el cuidado del hijo, pero las madres consideraban en mayor medida que los padres, la necesidad de un mejor soporte familiar y social. Posiblemente, el hecho de que en la mayoría de los casos, la madre actúe como “cuidador principal” en el seno de la familia, justificaría esas posibles discrepancias y la mayor detección de necesidades por ellas⁽¹⁶⁾.

Asimismo, las familias y los profesionales sanitarios tienen perspectivas muy diferentes con respecto a las necesidades de los niños y los servicios que serían beneficiosos para un niño con un problema crónico de

salud. Existe un mayor acuerdo entre ambos colectivos al valorar los posibles agentes estresantes experimentados y las estrategias de afrontamiento empleadas por los niños durante las hospitalizaciones prolongadas. Sin embargo, las familias detectan con mayor frecuencia la necesidad de información sobre el diagnóstico, tratamiento, pronóstico, ayudas económicas y relaciones sociales. Aunque gran número de los estudios que se han llevado a cabo han sido realizados con familias de niños hospitalizados, esas discrepancias existen tanto en el ámbito hospitalario como en el de la Atención Primaria, pues también se han descrito diferencias similares en cuanto a las prioridades establecidas por los padres y los pediatras de Atención Primaria respecto a los servicios que requerían los niños con diversas enfermedades crónicas. Todas estas circunstancias hacen que todavía se pueda afirmar que la identificación de las necesidades de los niños con enfermedades crónicas y sus familias y la organización de la asistencia han sido procedimientos ineficaces y poco sistematizados que se han asociado, con frecuencia, a sentimientos de insatisfacción, tanto en las familias como en los profesionales sanitarios⁽¹⁶⁾.

Esta breve descripción de las necesidades propias de las enfermedades crónicas pediátricas constituyen un buen punto de referencia para valorar cuál puede ser la situación de las familias que tienen que enfrentarse con el hecho de tener un hijo con una enfermedad pediátrica crónica que se encuentre comprendida dentro del grupo de las ER o de baja prevalencia. Aunque las ER presentan muchas necesidades comunes con el resto de las enfermedades pediátricas crónicas más frecuentes, las dificultades a las que se enfrentan las personas que las padecen y sus familias son, en cierta medida, diferentes. La discapacidad que experimentan estas personas puede ser importante y las posibilidades de conseguir atención específica a partir de recursos estructurados no suele ser la más adecuada, lo que acentúa las

cargas sociales que deben soportar, cargas que a su vez repercuten en las personas de su entorno⁽¹⁶⁾.

Impacto social y económico

Es fácilmente deducible que todas las enfermedades crónicas infantiles llevan asociado un elevado coste económico para la sociedad.

El coste de la atención sanitaria de los niños con enfermedades crónicas puede representar hasta el 8% del gasto sanitario total de un país. Además de esta perspectiva económica global, la economía de las familias con niños afectados de enfermedades crónicas también se resiente, pues deben afrontar los gastos derivados del tratamiento médico y, además, la mayor atención que requiere el niño enfermo suele impedir que alguno de los progenitores pueda acceder o mantenerse en el mercado laboral⁽¹³⁾.

Además del problema individual de estas enfermedades, debido al importante grado de discapacidad que generan, el impacto social de las ER de carácter hereditario es enorme por su carácter potencialmente recurrente en una misma familia y por su elevado coste sociosanitario. En términos de utilización de recursos sanitarios, sin contar el número de consultas, se calcula que la patología rara de origen genético es directamente responsable de uno de cada diez ingresos hospitalarios infantiles e indirectamente responsable de la mitad de dichos ingresos. Adicionalmente, hay que tener en cuenta la enorme carga de cuidados que representa para otros miembros de la familia y para la sociedad en general. Sin embargo, no podemos considerar que todas las enfermedades raras de origen genético carezcan de tratamientos específicos. Quizá el mejor ejemplo sean algunos graves trastornos metabólicos, como la fenilcetonuria, cuya prevención es sencilla: los niños diagnosticados de fenilcetonuria que desde el nacimiento llevan una dieta baja en fenilalanina se desarrollan normalmente. En esta enfermedad, por lo tanto, la nutrición

por sí misma determina el que se produzca un desarrollo cerebral normal o una discapacidad profunda. Queda claro que después del nacimiento conviene saber lo antes posible, cuál es la situación respecto a la fenilcetonuria, y lógicamente de muchas otras enfermedades cuyo tratamiento precoz será capaz de modificar su curso. Las mejoras en la comprensión y el diagnóstico de muchas de estas enfermedades se deben a los avances en el conocimiento de sus bases moleculares y a la capacidad tecnológica de aislar y clonar genes relacionados directamente con ellas⁽⁴⁾.

La Atención Pediátrica como modelo de atención a las enfermedades raras

El objetivo asistencial orientado hacia las familias de un niño con una ER sería conseguir la aceptación del niño con su ER, la comprensión de los problemas de este, establecer un marco adecuado para la toma de decisiones y ayudar a los padres en el proceso de readaptación familiar y en la planificación del futuro.

Muchas de las ER, a pesar de tener un carácter congénito, se diagnostican en edades avanzadas, con lo que implica en relación a la incertidumbre pronóstica, de seguimiento y de si el problema se va repetir en otros descendientes. Aproximadamente, un 2-3% de los recién nacidos presentan un defecto congénito o síndrome malformativo evidente al nacer, o bien se diagnosticarán de una ER, habitualmente de base genética, a lo largo de la edad pediátrica. A pesar de la importancia de este y otros aspectos relativos a las ER, existen pocos estudios sistemáticos y controlados que examinen rigurosamente el valor de nuestras prácticas habituales de asistencia a estos niños y a sus familias⁽¹⁾.

La complejidad de la atención a los pacientes adultos con ER, muchos de ellos con situaciones altamente discapacitantes y dependientes del sistema sanitario, sugiere que el modelo de atención pediátrico sea el ideal para muchos de estos pacientes, ya que

tiene en cuenta aspectos relevantes de la vida del individuo, como es su entorno familiar y social más cercano, y permite establecer un “proyecto de vida” de los pacientes⁽¹⁷⁾.

Una situación especialmente interesante de revisar es la de los recién nacidos con un problema congénito. En el momento del nacimiento, cuando a una familia se le informa que su hijo tiene una anomalía congénita, habitualmente rara, se va a producir un choque emocional repentino e inesperado en los padres. El nacimiento del niño pasa de ser un motivo de alegría y satisfacción a ser un momento particularmente doloroso, dando lugar a una situación de aflicción o duelo de gran intensidad, que conlleva una desorganización emocional en ambos miembros de la pareja. Además de la triste realidad a la que se enfrentan, los padres, frecuentemente deben tomar decisiones inmediatas sobre el tratamiento médico o quirúrgico de su recién nacido, o enfrentarse a una condición letal o incapacitante que les “roba” las expectativas que habían depositado en ese hijo⁽¹⁾.

La asistencia precoz y adecuada de la familia es un componente natural del cuidado integral del niño, que tiene gran trascendencia sobre la forma y manera en que los padres vivirán y superarán el choque emocional tras la información inicial, sobre la actitud posterior de los padres con respecto a su hijo y sobre la integración de este en la familia. Cada familia presenta problemas y necesidades particulares, por lo que no se pueden dar reglas de aplicación generalizada, sino unas guías y principios básicos de actuación que deberán adaptarse a cada caso de un modo particular. Además, el tipo de asistencia a la familia en los momentos críticos (horas iniciales, días, semanas o años después del nacimiento) depende de numerosos factores. Entre ellos, la urgencia de la situación, la necesidad de tomar decisiones, la gravedad del caso, el estado emocional de los padres y la necesidad de información adicional o específica sobre problemas concretos⁽¹⁾.

Desde el punto de vista científico y formativo, es indiscutible la relevancia de las ER en la práctica asistencial pediátrica, lo cual debería ser motivo de estímulo para el médico en su trabajo clínico, apartándole de la rutina y obligándole a una formación continuada. A nivel general, debemos tener en cuenta que las ER han ayudado al progreso de la Pediatría y de toda la medicina y, al mismo tiempo, suponen un elevado nivel de exigencia sociosanitaria. Para los médicos en formación, muchas ER suponen la primera oportunidad de realizar una descripción clínica compleja en reuniones y foros científicos, con el innegable valor que este trabajo supone en la formación de los profesionales⁽⁵⁾.

Las ER nos sitúan en muchas ocasiones en los límites de nuestro sistema sanitario y de nuestro estado del bienestar; por eso, además de raras, resultan incómodas para quienes debieran intervenir con el fin de promover mejoras en sus diagnósticos o en sus posibles tratamientos. Todos los profesionales deben considerar que una de las primeras obligaciones ante un paciente con una ER es la de acomodarse comunicativamente a sus interlocutores. Por comodidad o por desconocimiento, en ocasiones el profesional transmite informaciones con un lenguaje equivocado, erróneo y además con diagnósticos equivocados, o informaciones precipitadas y pronósticos desorbitados (por ser demasiado optimistas o pesimistas). Otro punto a reflexionar es que muchas quejas de los pacientes no están en los errores en la información o en el manejo clínico, sino en las formas en las que se transmitió ese error⁽¹⁸⁾.

En su esfuerzo por entender, por encontrar respuestas, los pacientes tienen que enfrentarse a numerosas barreras (arquitectónicas, comunicativas, de actitud...). Algunas las hemos mencionado ya, pero no hemos hablado de la muralla del lenguaje técnico. Personas que, por obligación o simplemente por dignidad, deciden aprender a cuidar o a cuidarse, no solo adiestrándose en el uso de herramientas a veces sofisticadas desde el punto de vista tecnológico, sino también ejercitándose

en la sistematización de las cosas con palabras, en principio, muy alejadas de sus mundos posibles. Ese aprendizaje comienza, en ocasiones, teniendo que memorizar el propio nombre de la enfermedad rara; nombres, al principio (solo al principio), más o menos raros también: ictiosis, glucogenosis, Prader-Willi, Williams-Beuren, porfiria, síndrome de Lesch-Nyhan, epidermolísis, etc.^(16,18).

Vivir con una enfermedad rara es vivir casi siempre, en el sobreesfuerzo. Para los cuidadores o padres, casi siempre intentando no caer en la depresión para poder seguir adelante y para no arrastrar a los seres queridos; muchas veces, en alerta continua por las dudas sobre cómo evolucionará la enfermedad. Los pacientes cuando crecen aparentando en ocasiones, encontrarse mejor de lo que realmente se encuentra; con frecuencia, asumiendo ser un paciente crónico, teniendo que pasar muchas horas en hospitales y, en el peor de los casos, cuando aún no hay diagnóstico, teniendo la sensación de que no te creen cuando dices que algo te pasa, a pesar de que lo cuentas una y otra vez a interlocutores diferentes; asiduamente, acudiendo a entrevistas de trabajo donde no se habla de trabajo ni de capacidades. Y lo que es, posiblemente, más importante: aprendiendo a vivir una nueva vida que, a veces, llega de repente y obliga a olvidar lo que antes se podía hacer y se convierte en imposible: hace falta mucha valentía para asumir la aparición de la enfermedad, pero muy especialmente para asumir la progresión de la enfermedad, algo muy habitual por desgracia⁽¹⁾.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.* González-Lamuño D, García Fuentes M. Enfermedades Raras en Pediatría. *An Sist Sanit Navar.* 2008; 31(16 Supl 2): 21-29.
- 2.** González-Lamuño D, Lozano de la Torre MJ, García Fuentes M. Enfermedades complejas de baja prevalencia en Pediatría. *Bol Pediatr.* 1998; 38: 213-216.
- 3.*** Posada de la Paz M, Izquierdo Martínez M, Ferrari Arroyo MJ, Avellaneda Fer-

Preguntas para el Pediatra

- ¿Quién decide quién informa sobre una ER?
- ¿Es el pediatra el mejor preparado?
- ¿Es el “especialista” el más preparado?
- ¿Cómo se decide cuándo y a quiénes se les va a comunicar el diagnóstico?
- ¿Cómo se comunica en un despacho de hospital o consultorio un diagnóstico de ER?
- ¿Cómo se gestionan desde el punto de vista educativo, las necesidades especiales de los niños y las niñas afectadas por ER?
- ¿Cómo se resuelven los problemas de incomunicación derivados de la ER?
- ¿Cómo manejamos la información disponible en Internet?
- ¿Está el Pediatra preparado para responder a la demanda de información?
- ¿Y si es un adolescente quien la sufre, estamos preparados para responder a sus preguntas?
- ¿Y si es un hermano adolescente el que convive con la enfermedad, es necesario atender sus necesidades?
- ¿Y si la enfermedad “simplemente” impide comunicar las emociones, aunque se tengan?

- nández A, Andrés Copa P, Martín Arribas C. Plan de Acción de la UE y del Estado Español sobre enfermedades de baja prevalencia. *Boletín del Real Patronato sobre Discapacidad.* 2002; 53: 25-29.
- 4.* González-Lamuño D, García Fuentes M. Enfermedades de base genética. *An Sist Sanit Navar.* 2008; 31(16 Supl 2): 105-126.
- 5.*** Izquierdo M, Avellaneda A. Enfermedades raras un enfoque práctico. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Barcelona 2004.
- 6.* Aldamiz-Echevarría L, Prieto JA, Couce ML, González-Lamuño D. Recursos on-line en el manejo de enfermedades raras. *An Sist Sanit Navar.* 2007; 30(2): 145-152.
- 7.* Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 3 de junio de 2009; 2009.
- 8.* Izquierdo Martínez M, Avellaneda Fernández A, Ferrari Arroyo MJ, Martín Arribas C. Enfermedades raras: consideraciones sobre su diagnóstico y tratamiento. *Minusval.* 2000; 124: 13-15.
- 9.* Wallander JL, Varni JW, Babani L, Banis HT, Wilcox KT. Children with chronic physical disorders: maternal reports of their psychological adjustment. *J Pediatr Psychol.* 1988; 13(2): 197-212.
- 10.* Fischer A, Borensztein P, Roussel C. The european rare diseases therapeutic initiative. *PLoS Med.* 2005; 2: 243.
- 11.* Gortmaker SL, Walker DK, Weitzman M, Sobol AM. Chronic conditions, socioeconomic risks, and behavioral problems in children and adolescents. *Pediatrics.* 1990; 85(3): 267-276.
- 12.* Ireys HT, Grason HA, Guyer B. Assuring quality of care for children with special needs in managed care organizations: roles for pediatricians. *Pediatrics* 1996; 98(2 Pt 1): 178-185.
- 13.*** Haggerty RJ. Child health 2000: New in the changing environment of children's needs in the 21st century. *Pediatrics.* 1995; 96: 804-812.
- 14.** American Academy of Pediatrics. Report on the future role of the pediatrician in the delivery of health care. *Pediatrics* 1991; 8: 401-409.
- 15.* Cadman D, Boyle M, Szatmari P, Offord DR. Chronic illness, disability, and mental and social well-being: findings of the Ontario Child Health Study. *Pediatrics.* 1987; 79(5): 805-813.
- 16.** Servicio de Pediatría Hospital Universitario «Marqués de Valdecilla». Universidad de Cantabria. Necesidades de los pacientes pediátricos con enfermedades raras y de sus familias en Cantabria. *Documentos* 69/2005. Real Patronato sobre Discapacidad. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. 2005.
- 17.* Bailey DB, Jr, Blasco PM, Simeonsson RJ. Needs expressed by mothers and fathers of young children with disabilities. *Am J Ment Retard.* 1992; 97(1): 1-10.
- 18.*** European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS). The voice of 12.000 patients. Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe. A report based on the EurordisCare2 and EurordisCare3 Surveys. France: Eurordis; 2009.

Webs recomendadas y recursos de interés

Protocolo para Atención Primaria (DICE-APER)

El protocolo DICE-APER, desarrollado por el Grupo de Trabajo SEMFyC sobre “Genética Clínica y Enfermedades Raras”, en colaboración con el Instituto de Investigación de ER (IIER) del Instituto de Salud Carlos III, es una plataforma online de acceso libre y gratuito en la dirección <http://dice-aper.semfyc.es/web/index.php>, cuyos objetivos, correspondiendo la inicial de cada uno a cada una de las letras que forman el nombre del protocolo (DICE), junto a la suma de las iniciales de Atención Primaria y Enfermedades Raras:

1. **Diagnóstico:** identificar a las personas que tienen un diagnóstico correspondiente a alguna de las ER descritas, o bien están en estudio bajo sospecha de poder tenerla. Esta identificación conlleva de forma inmediata la salvaguarda de esa información en el propio sistema de la consulta del médico (papel o aplicación informática de AP).
2. **Información:** proporcionar una información básica y de soporte al paciente, partiendo de los recursos existentes en organizaciones de pacientes y de la administración.
3. **Coordinación:** contribuir a la coordinación asistencial que cada paciente demande, estableciendo los lazos oportunos en el servicio médico especialista de esa enfermedad.
4. **Epidemiología:** proporcionar información al sistema sanitario sobre las dimensiones del problema, facilitando que el paciente pueda inscribirse en el registro de personas con ER del ISCIII, y en el futuro, en el correspondiente registro autonómico de pacientes

con ER, pudiendo contribuir a la investigación mediante la donación voluntaria de una muestra de sangre para el biobanco del ISCIII.

Clasificación y sistemas de información

- Instituto Investigación Enfermedades Raras (IIER), con información, documentación y noticias sobre enfermedades raras. Sistema de Información sobre Enfermedades Raras en Español (SIERE): <https://registoraras.isciii.es/Comun/Inicio.aspx>.
- Portal de registro de enfermedades raras [en línea]. Disponible en: <https://registoraras.isciii.es/sefyc/sefyc.aspx>.
- *Orphanet*. Base de datos europea con información actualizada sobre enfermedades raras, medicamentos huérfanos y asociaciones de afectados: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES> <http://www.orpha.net>.
- Comité Europeo de Expertos en Enfermedades Raras. Iniciativas nacionales de los países de Europa y de su entorno, incentivos establecidos por la Comisión Europea y por la Unión Europea, y actividades de las enfermedades raras en Europa: www.eucerd.eu.
- Comisión Europea. Puede encontrarse una descripción de la política europea en el campo de las enfermedades raras: http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm.
- *OMIM*. Online Mendelian Inheritance in Man. [en línea]. Disponible en: <http://omim.org>.

Asociaciones de enfermos

Federación Española de Enfermedades raras (FEDER) [en línea] [consultado el 01/07/2014]. Disponible en: www.enfermedades-raras.org.

European Organization for Rare Diseases (EURORDIS): <http://www.eurordis.org>.

Federación de asociaciones de afectados por ER de EE.UU. (NORD): <http://www.rarediseases.org>.

Webs institucionales

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <http://www.agemed.es/>.

CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III: <http://www.ciberer.es>.

Comisión Europea. Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores (DG-SANCO): http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_3_es.htm.

European agency for the evaluation of medicinal products (EMES). Committee for Orphan Medicinal Products: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000263.jsp.

IMSERSO. Ministerio de Educación, Política Social y Deporte: http://www.imserso.es/imserso_01/centros/index.htm.

Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER). Instituto de Salud Carlos III: http://www.isciii.es/htdocs/centros/enfermedadesraras/enfermedadesraras_presentacion.jsp.

Ministerio de Sanidad y Política Social: <http://www.msps.es>.

Real Patronato sobre Discapacidad: <http://www.rpd.es/>.

Servicio de Información sobre la Discapacidad (SID). Ministerio de Educación, Política Social y Deporte: <http://sid.usal.es/>.

Caso clínico

Varón de catorce años de edad, sin antecedentes personales de interés, que consulta por cuadro clínico progresivo de casi tres años de evolución sin diagnóstico hasta ese momento. A los 11-12 años de edad, coincidiendo con cambio de colegio, presenta irritabilidad y labilidad afectiva, y es etiquetado de cuadro afectivo disfuncional. A los 13 años, tras el fallecimiento de su padre, presenta torpeza motora progresiva, disminución de la habilidad mental e inicia movimientos coreiformes en miembros superiores y marcha atáxica. Refiere dificultad para tragar y se etiqueta de cuadro de conversión.

En el examen físico neurológico, se encuentra un paciente sin alteración en el estado de conciencia, sin alteración en pares craneales, con movimientos coreiformes marcados en cuello, miembros superiores e inferiores de predominio derecho y marcha con base de sustentación amplia y signo de Romberg negativo.

El padre del paciente falleció en un accidente de tráfico a los 35 años. El abuelo, la bisabuela y el tío paterno presentaron similar sintomatología, aunque no se pudo determinar el transcurso clínico detallado de la enfermedad, en estos familiares. Puesto que el antecedente se registra en la familia paterna, la madre del caso, quien suministra la información, desconoce detalles sobre edades y curso clínico de los otros miembros potencialmente afectados.

Después de dos años de sintomatología y poca claridad en el diagnóstico, se considera la posibilidad de una enfermedad neurogenética de patrón de herencia autosómico dominante, como primera posibilidad Huntington juvenil; por lo cual, se solicitó estudio molecular (expansión de tripletes citosina, adenina, guanina –CAG–), que evidenció 85 repeticiones del triplete CAG en el locus 4p16.3, lo cual confirma el diagnóstico sugerido y evidencia un fenómeno de anticipación por la aparición temprana de la enfermedad en el paciente.

No se realizaron estudios adicionales una vez confirmado el diagnóstico. Se brindó manejo multidisciplinario con los equipos de terapia física, social, ocupacional y psicología. Para el manejo de los movimientos coreiformes, se utilizó terapia antidopaminérgica. A los 12 meses de haberse realizado el diagnóstico clínico y molecular, el paciente continúa vivo. Se ha hecho un seguimiento clínico trimestral, en el que se ha evidenciado deterioro neurológico, absentismo escolar y aislamiento social a pesar del manejo instaurado.

Se explicó el resultado de la prueba molecular a la madre; se señaló que ella tiene la misma probabilidad que cualquier otra mujer no afectada de tener otro hijo con la enfermedad, puesto que el tipo de herencia es autosómico dominante y el padre era el individuo afectado. Pese a la solicitud de la madre, no se considera estudiar al otro hermano del afectado de 12 años de edad y asintomático.

El diagnóstico de enfermedad juvenil de Huntington es difícil. Los padres deben entender que el diagnóstico de enfermedad juvenil de Huntington es improbable que se haga de inmediato en la primera visita y deben prepararse para trabajar con el médico para encontrar la causa de los síntomas.

Los niños de familias con enfermedad de Huntington pueden tener además otras condiciones médicas o neurológicas completamente desvinculadas a la enfermedad de Huntington. Los padres y los médicos deben considerar todas las posibilidades a medida que avancen en el proceso de diagnóstico; la prueba genética no es el primer paso a tomar.

La enfermedad de Huntington es la patología neurodegenerativa más frecuente, con una prevalencia menor de 10 casos por cada 100.000 habitantes, representando la variante juvenil menos del 10%. Perteneció al grupo de los llamados “síndromes tríada”, que cursan con manifestaciones psiquiátricas, motrices y cognitivas. Alrededor del 30% de los pacientes debutan con alteraciones conductuales, representando su manejo una de las mayores dificultades tanto para el paciente como para su familia o cuidadores.

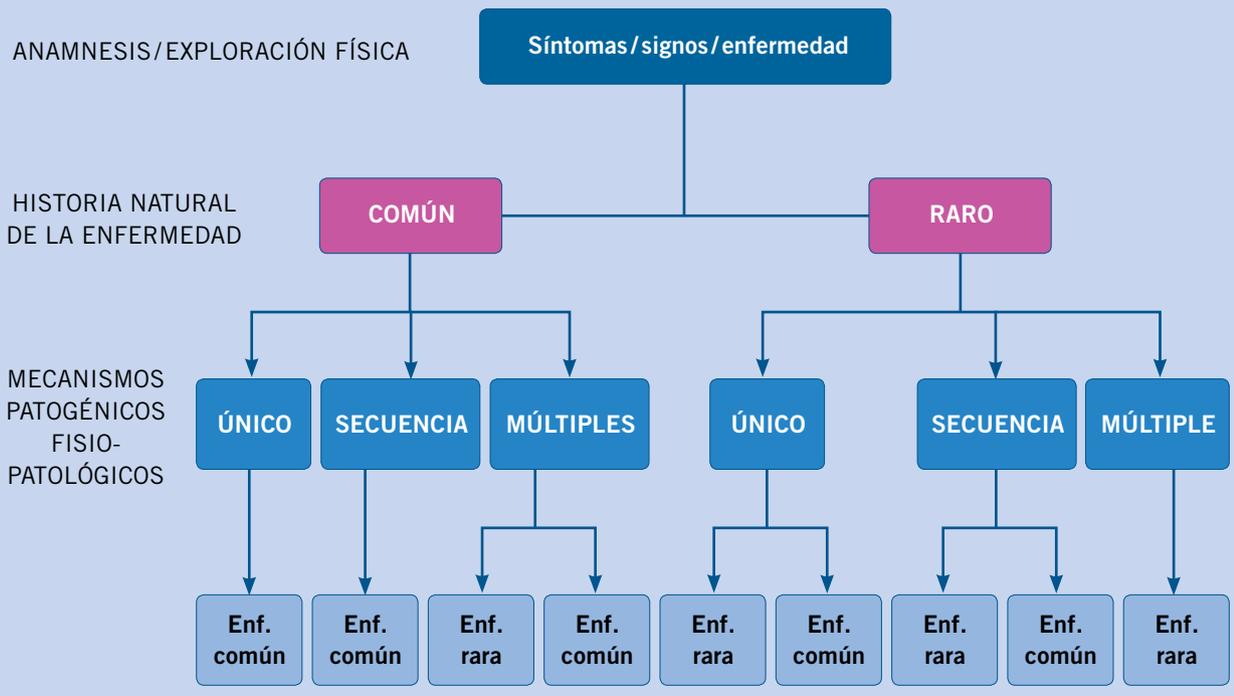
No hay un síntoma ni un grupo de síntomas que sea absolutamente necesario para el diagnóstico de enfermedad juvenil de Huntington, pero hay varias características comunes en el momento del diagnóstico.

La enfermedad de Huntington es una enfermedad heredada; por lo general, uno de los padres tiene el trastorno. Por razones genéticas, los niños que presentan la enfermedad de Huntington a una edad muy temprana tienen mucho más probabilidad de tener un padre afectado en lugar de una madre afectada. Si ninguno de los padres presenta síntomas de la enfermedad, se puede deber a: la muerte de uno de los padres antes de que los síntomas de enfermedad de Huntington fuesen evidentes; un diagnóstico equivocado o una falta de diagnóstico en uno de los padres; a que el padre biológico es diferente al padre aparente; al inicio de síntomas en el niño antes que en el padre; o a que el niño fue adoptado y se desconoce el historial familiar.

Cuando un niño ha sido diagnosticado de enfermedad de Huntington, es posible que los padres quieran que a sus otros niños también se les haga la prueba. En este momento, no hay una ventaja médica en saber que una persona es portadora del gen de la enfermedad de Huntington, ya que no se han desarrollado aún los tratamientos para prevenir o demorar la enfermedad. Debido a que no hay beneficio en hacerle la prueba a un niño sano y puede haber muchos riesgos sociales y psicológicos, en nuestro entorno, por lo general, no se lleva a cabo la “prueba predictiva” en los niños que no tienen síntomas de enfermedad de Huntington. Como excepciones a esta regla, se podrían incluir a los adolescentes en situaciones adultas como “menores emancipados” o adolescentes casados.

Algoritmo. Secuencia para la sospecha diagnóstica de una Enfermedad Rara (ER) frente a una Enfermedad Común

Los síntomas/signos raros pueden ser manifestaciones de Enfermedades Comunes.
 Los síntomas comunes pueden corresponder a Enfermedades Raras.
 Es más probable un mecanismo común a varios problemas (única enfermedad Rara),
 que varias enfermedades comunes sin conexión aparente.





Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Una visión general sobre las enfermedades raras

30. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones define mejor las denominadas Enfermedades Raras?

- Son enfermedades poco frecuentes y, por tanto, de difícil diagnóstico.
- Son enfermedades que comprometen la calidad de vida de los afectados.
- Son enfermedades que pueden tener un carácter progresivo.
- Son enfermedades discapacitantes.
- Todas son correctas.

31. El reto para el pediatra en la atención de las enfermedades raras (ER) supone:

- Conocer los mecanismos fisiopatológicos de todas las ER.
- Disponer de tratamiento para todas las ER.
- Acceder a una adecuada formación continuada tanto en aspectos moleculares/genéticos como sociosanitarios y educativos.
- Conocer la disposición del genoma humano.
- Reconocer todos los recursos educativos para cada ER.

32. Existe una estrecha vinculación entre las enfermedades raras y la genética debido a que:

- Todas las enfermedades raras tienen base genética.
- Las enfermedades raras se manifiestan al nacimiento o durante la edad pediátrica.
- Muchas enfermedades genéticas son enfermedades raras.
- Todas las enfermedades genéticas se manifiestan en la infancia.
- Ninguna respuesta es correcta.

33. ¿Cuál de las siguientes acciones considera que tiene una especial repercusión en la evolución de los pacientes con algunas enfermedades raras?

- Los programas de divulgación a través de medios de comunicación.
- Los programas de vacunación.
- La creación de centros de información para familias.
- Los programas de cribado neonatal expandidos para algunas enfermedades metabólicas.
- Las asociaciones de enfermos.

34. Por parte de los afectados por ER, ¿cuáles de los siguientes considera que son problemas a resolver?

- La falta de información sobre la enfermedad, que conduce a un peregrinaje doloroso para las familias.
- La descoordinación entre profesionales de la salud y la falta de experiencia en ER, tanto de los médicos de Atención Primaria como de especializada que, en ocasiones, condiciona retrasos diagnósticos inaceptables.
- La ausencia de centros de referencia, especialistas, medicamentos y protocolos, que acentúan el aislamiento y la incertidumbre tras el diagnóstico.
- Los gastos no cubiertos por el Sistema Nacional de Salud.
- Todas son correctas.

Caso clínico

35. En el caso clínico que se presenta, ¿cómo considera los datos clínicos que presenta el adolescente a los 11-12 años?: "coincidiendo con cambio de colegio presenta irri-

tabilidad y labilidad afectiva, y es etiquetado de cuadro afectivo disfuncional".

- Síntomas habituales que deben hacer pensar en una enfermedad relativamente común.
- Síntomas poco habituales que deben hacer pensar en una presentación rara de una enfermedad común.
- Síntomas poco habituales que deben hacer pensar en una enfermedad rara.
- Síntomas habituales de una enfermedad rara.
- No es posible establecer ninguna hipótesis.

36. En el mismo caso clínico que se presenta, y en ausencia de datos familiares, ¿cómo considera los datos clínicos que presenta el adolescente a los 14 años?: "en el examen neurológico, se encuentra un paciente sin alteración en el estado de conciencia, sin alteración en pares craneales, con movimientos coreiformes marcados en cuello, miembros superiores e inferiores de predominio derecho y marcha con base de sustentación amplia y signo de Romberg negativo".

- Síntomas habituales que deben hacer pensar en una enfermedad relativamente común.
- Síntomas poco habituales que deben hacer pensar en una presentación rara de una enfermedad común.
- Síntomas poco habituales que deben hacer pensar en una enfermedad rara.
- Síntomas habituales de una enfermedad rara.

- e. No es posible establecer ninguna hipótesis.
37. Una vez recogidos los datos de la historia familiar, con el antecedente de fallecimiento precoz del padre: *“el padre del paciente falleció en un accidente de tráfico a los 35 años”, ¿cómo considera los datos clínicos que presenta el adolescente a los 14 años?: “En el examen neurológico, se encuentra un paciente sin alteración en el estado de conciencia, sin*
- alteración en pares craneales, con movimientos coreiformes marcados en cuello, miembros superiores e inferiores de predominio derecho y marcha con base de sustentación amplia y signo de Romberg negativo”.* *“El abuelo, la bisabuela y el tío paterno presentaron similar sintomatología”.*
- a. Síntomas habituales que deben hacer pensar en una enfermedad relativamente común.
- b. Síntomas poco habituales que deben hacer pensar en una presentación rara de una enfermedad común.
- c. Síntomas poco habituales que deben hacer pensar en una enfermedad rara.
- d. Síntomas habituales de una enfermedad rara.
- e. No es posible establecer ninguna hipótesis.



Genética básica para el pediatra

I. Arroyo Carrera

Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres



Pediatr Integral 2014; XVIII(8): 564-570

Introducción

El origen de la genética médica podemos establecerlo en 1902, cuando Garrod reconoce que las leyes de Mendel, publicadas en 1865, explicaban una enfermedad familiar humana, la alcaptonuria. Con el descubrimiento en el año 1953 por Watson y Crick de la estructura molecular de los ácidos nucleicos, y el conocimiento en el año 1956 del número de cromosomas de la especie humana, surge la especialidad médica moderna. La explosión de conocimientos en estas últimas décadas ha llevado a la genética a estar en la base de toda la Medicina.

Actualmente sabemos que prácticamente todas las patologías humanas tienen un componente genético y que es una de las ciencias básicas fundamentales para entender la patogenia de las enfermedades. Este origen genético incluye no solo a enfermedades congénitas pediátricas, sino a patologías muy frecuentes del adulto como: obesidad, diabetes, HTA, psicosis, demencias, cáncer y envejecimiento.

El impacto de las enfermedades genéticas podemos cuantificarlo en todas las edades de la vida: en un 50% de los abortos del primer trimestre se encuentra una alteración cromosómica; el 2-3% de los recién nacidos tienen una anomalía congénita y, de ellas, al menos el 50% tienen un origen genético; en los países desarrollados, son responsables de un 20-30% de los ingresos hospitalarios pediátricos y de un 40-50% de la mortalidad infantil; y en la edad adulta, más de un 50% de la población tendrá un problema médico determinado genéticamente^(1,2).

Los avances en la comprensión del genoma humano han permitido no solo una mejora del abordaje clínico y diagnóstico, sino en ocasiones, ofrecer nuevos tratamientos y medi-

das preventivas de las enfermedades. También la realización de estudios familiares, valorar opciones reproductivas, el diagnóstico prenatal y la farmacogenómica, que permite individualizar los tratamientos más eficaces en función de las alteraciones genéticas de la enfermedad en un determinado paciente.

La enfermedad está causada por la interacción no adaptativa entre la variación genética, factores ambientales y conductas de salud, existiendo cada vez más evidencia de la contribución epigenética, que son mecanismos moleculares que afectan a la expresión génica, pero no originados por la modificación de la secuencia de bases del ADN^(1,2). La importancia porcentual de estos orígenes varía en función de cada uno de los factores específicos en cada paciente. En realidad, es un espectro continuo entre patologías donde la mutación germinal de un único gen condiciona la aparición del fenotipo, aunque este tenga expresividad variable modificada por otros factores (p. ej.: la enfermedad de Duchenne), y patologías donde el factor ambiental es el principal determinante de la clínica (p. ej.: enfermedades infecciosas donde también existen factores de susceptibilidad genética o el reconocimiento de la importancia de la microflora endógena en la salud y la enfermedad humana).

Los fenotipos surgen de las interacciones complejas entre estos factores. Deben desarrollarse tecnologías mejores para analizar, sobre todo, los factores ambientales que nos ayudarán a conocer mejor las correlaciones genotipo-fenotipo.

El rápido avance de los conocimientos genéticos y su utilización en la práctica clínica obligan a los profesionales sanitarios, entre ellos los pediatras, a saber interpretar los datos genéticos para tomar decisiones diagnósticas, tera-

péuticos y de asesoramiento (se incluye como apéndice un glosario de términos genéticos).

Los genes son los mayores determinantes de la variedad humana, y condicionan la salud y la enfermedad. El genoma de dos personas elegidas al azar tiene una diferencia cada 200-300 bases y una variabilidad mayor en variaciones de número de copias de regiones inestables de nuestro genoma. Cualquiera de nosotros es heterocigoto para 50-100 cambios asociados con enfermedades genéticas.

Tipos de alteraciones genéticas

Las alteraciones del material genético son un espectro continuo entre cambios a nivel cromosómico, incluso duplicaciones completas del número haploide de cromosomas, a cambios de un único nucleótido. El impacto clínico de las mismas es muy variable, y aunque el tamaño de la alteración y su localización son importantes, no existe una correlación directa, pudiendo no siempre implicar letalidad hacia un extremo del espectro y sin significado clínico al otro. Las clasificamos en:

- **Alteraciones cromosómicas.** En función de su tamaño pueden ser visibles en el cariotipo (aproximadamente ≥ 5 megabases en alta resolución), o solo visibles con técnicas de citogenética/genética molecular.
- **Alteraciones monogénicas.** Afectan solo a un único gen y pueden identificarse por técnicas de secuenciación u otras, como MLPA (*Multiplex-Ligation-dependent Probe Amplification*) o técnicas para repetición de triplete, si afectan a un número mayor de bases.
- **Multifactoriales.** Debidas a la interacción de uno o más genes con uno o más factores ambientales.
- **Mutaciones somáticas.** Aquellas adquiridas por las células somáticas en el curso de la vida. Muy importantes, por ejemplo, para el desarrollo del cáncer o enfermedades autoinmunes, pero también relacionadas con las mutaciones germinales, porque para la aparición de determinadas patologías pueden ser necesarias la presencia de una mutación germinal en un alelo y una segunda mutación somática en el segundo alelo (p. ej.: retinoblastoma y gen *RB1*).

Alteraciones cromosómicas^(3,4)

Los cromosomas son las estructuras del núcleo celular donde se encuentra condensado la gran mayoría del ADN, en ellos reside la información genética que se transmite de generación en generación. Además del ADN nuclear, existe una pequeña parte del genoma humano localizado en la mitocondria (ADNmit) con características diferenciales de transmisión respecto al nuclear. La visualización al microscopio, en fase de división celular, de los cromosomas se denomina cariotipo y, con un nivel de resolución medio, se identifican alteraciones, equilibradas y no equilibradas, en un 1% de los recién nacidos.

Un porcentaje elevado, aproximadamente 2/3, de los nacidos con alteraciones no equilibradas (1 de cada 150) presentan malformaciones congénitas y/o retraso mental.

Clínicamente se presentan como patrones malformativos y son la primera causa de retraso mental y abortos.

Un porcentaje de las personas sanas portadoras de alteraciones equilibradas tienen un riesgo elevado de abortos, mortinatos o hijos con malformaciones, debido a la generación de un desbalance por segregación anómala en la meiosis.

Las alteraciones cromosómicas pueden ser numéricas, afectan al número total de cromosomas, o estructurales, afectan a su estructura manteniendo el número global de 46 cromosomas.

Ambas pueden afectar a todas las células del individuo, o ser en mosaico, con líneas celulares con diversas dotaciones cromosómicas. El porcentaje del mosaicismo, la naturaleza de la anomalía cromosómica y los tejidos afectados determinarán la expresión clínica de la alteración, aunque en muchas ocasiones, es muy difícil predecir el fenotipo, sobre todo, prenatalmente.

Las anomalías numéricas se dividen en poliploidías y aneuploidías. En la poliploidía, las células contienen un juego/s extra de cromosomas, múltiplo del número haploide = 23, la triploidía (69 cromosomas) es frecuente en abortos y rara en recién nacidos. La frecuencia de aneuploidías en recién nacidos es 3/1.000, con una frecuencia muchísimo mayor en abortos y mortinatos, como refleja la tasa de anomalías cromosómicas presente en los gametos, 4-5% en espermatozoides y 12-15% en óvulos. En las aneuploidías, el número de cromosomas no es múltiplo del haploide, las más frecuentes son trisomías y monosomías, que pueden afectar a los autosomas o a los cromosomas sexuales.

Solo las trisomías de los cromosomas 21, 18, 13 y de los cromosomas sexuales son compatibles con la vida. La única monosomía viable sin ser en mosaico es la del cromosoma X, presente en el 1-2% de las concepciones, aunque solo el 1-2% llegará a nacer. Las aneuploidías de los cromosomas sexuales tienen consecuencias menos graves que las de los autosomas, siendo su frecuencia mayor en los recién nacidos vivos, 1/400 varones y 1/650 mujeres (trisomía X, 1/900 mujeres; 47,XXY, 1/600 varones; 47,XYY, 1/1.000 varones; monosomía X, 1/2.000-3.000 mujeres con solo el 50% de monosomías completas). Los fenotipos de algunas de ellas son menos específicos, con un porcentaje elevado de los pacientes no diagnosticados; sin embargo, sí presentan una morbilidad específica, sobre todo, endocrina y neuroconductual, por lo que su diagnóstico precoz es importante para programar su seguimiento.

Las alteraciones numéricas, generalmente, tienen un origen espontáneo, no disyunción meiótica, con riesgo de recurrencia muy bajo. El riesgo de trisomía aumenta con la edad materna.

En las anomalías estructurales, se mantiene el número de 46 cromosomas, pero se ha producido un reordenamiento del material que origina una configuración anómala. Las alteraciones estructurales pueden ser equilibradas, el reordenamiento no causa pérdida o ganancia de material genético, o desequilibradas, cuando se origina una ganancia o pérdida de material cromosómico.

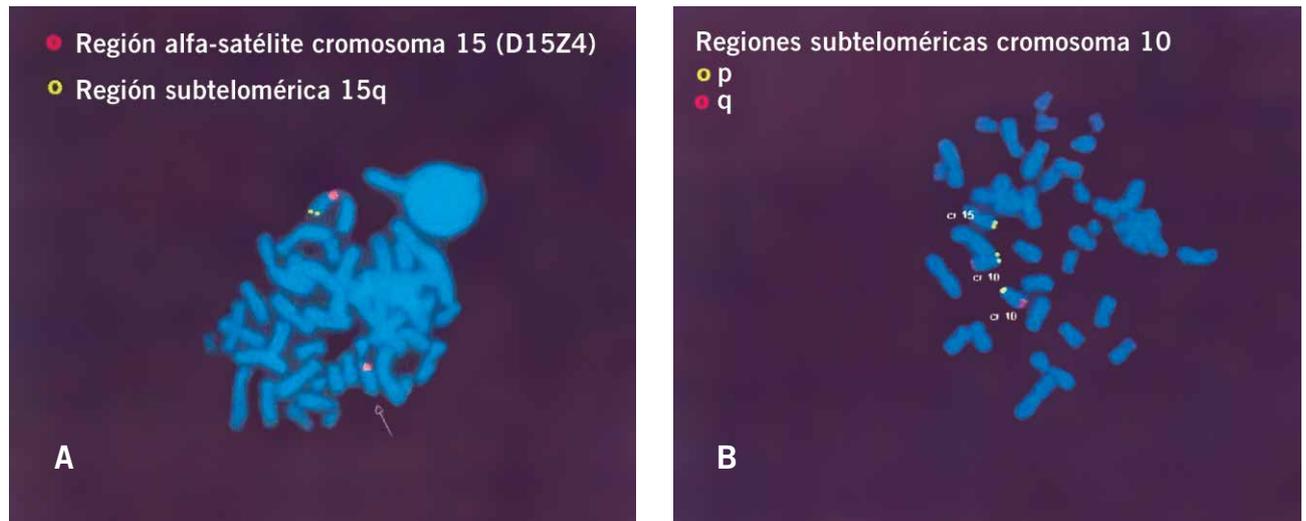


Figura 1. FISH (hibridación fluorescente *in situ*) de confirmación en un recién nacido con malformaciones que presenta una monosomía terminal del brazo largo de un cromosoma 15 y una trisomía terminal del brazo corto de un cromosoma 10, derivado de una translocación equilibrada paterna: **(A)** Se observa únicamente una señal amarilla de la sonda para la región subtelomérica 15q en uno de los cromosomas 15. El otro cromosoma 15, identificado por la sonda rosa de la región alfa-satélite, no tiene señal amarilla. **(B)** Se observan 3 señales amarillas de la sonda para la región subtelomérica 10p, dos de ellas en los cromosomas 10 que también presentan las dos señales rosas de la sonda subtelomérica 10q, y otra en uno de los cromosomas 15.

La gran mayoría de los individuos con alteraciones equilibradas son normales fenotípicamente, pero tienen un riesgo elevado de originar gametos desequilibrados que condicionan patología en la descendencia, con trisomías y/o monosomías parciales (Fig. 1). Este riesgo es muy variable, 1-20%, y debe individualizarse en cada individuo portador⁽³⁾. Depende de múltiples factores, entre ellos el tipo de alteración, el origen parental, el tamaño, localización y las posibles segregaciones meióticas. Por ejemplo, el riesgo de tener un hijo con trisomía 21 si uno de los padres es portador de una translocación robertsoniana entre un cromosoma 14 y un cromosoma 21 es de un 10-15% si es la madre la portadora y <5% si es el padre.

Las anomalías estructurales más frecuentes son las deleciones (más del 50% de las que tienen significado clínico), duplicaciones (27%) y translocaciones. Las inversiones, inserciones, cromosomas en anillo, cromosomas marcadores, isocromosomas y reordenamientos complejos son menos frecuentes. Un porcentaje significativo de los genes es dosis sensible, este es el motivo por el que la deleción (pérdida) o duplicación (ganancia) de material genético ocasiona consecuencias clínicas.

La introducción en los últimos años de nuevas técnicas basadas en el *array* ha permitido diagnosticar un gran número de deleciones y duplicaciones con significado clínico de menor tamaño, aunque también se han identificado múltiples cambios en el genoma sin significado clínico. Diferenciar qué cambios son causales y cuáles forman parte de nuestra variabilidad normal es uno de los grandes retos de la genética médica actual. Esta dificultad de interpretación de las variantes obtenidas es todavía mayor con las nuevas técnicas de secuenciación del genoma.

Las deleciones y duplicaciones con significado clínico pueden ser recurrentes y no recurrentes. Las primeras ocurren en regiones del genoma expuestas a variaciones por su arquitectura, fundamentalmente por estar flanqueadas por repeticiones de bajo número de copias, que predisponen a la recombinación homóloga no alélica de la región entre ellas. Originan síndromes por microdeleción y microduplicación recíproca de la misma región, con puntos de rotura similares en muchos individuos. Entre ellos, se encuentran algunos de los síndromes por microdeleción clásicos que estaban bien definidos previamente por su patrón fenotípico como: el síndrome por deleción 22q11.2; el síndrome de Williams (deleción 7q11.23); los síndromes de Prader-Willi/Angelman (deleción 15q11q13); el síndrome de Smith-Magenis (deleción 17p11.2); y otros de nueva descripción. Otros síndromes clásicos por microdeleción no son recurrentes y los puntos de rotura son variables como: el síndrome de Wolf-Hirschhorn (deleción 4p); el síndrome del maullido de gato (deleción 5p); y el síndrome de Miller-Dieker (deleción 17p13)⁽³⁾.

Algunos de los nuevos síndromes descritos con la introducción de los *arrays* para el diagnóstico de niños con retraso mental y/o malformaciones congénitas⁽⁵⁾, presentan un patrón fenotípico reconocible (Fig. 2). Otros no presentan un fenotipo uniforme, siendo esto más frecuente en las microduplicaciones cuyos fenotipos, en general, son más leves que en las microdeleciones recíprocas.

Además, algunos de estos síndromes son heredados de un progenitor con mínima afectación o sano, lo que implica una expresividad variable y una penetrancia incompleta, por ejemplo, la microdeleción/microduplicación recíproca 15q13.3, donde podrían estar implicadas otras variaciones genéticas que sumadas condicionaran la aparición/modi-

ficación del fenotipo, gran reto para el asesoramiento familiar⁽⁶⁾.

Alteraciones monogénicas^(7,8)

Están originadas por mutaciones en uno o los dos alelos de un mismo gen, que puede localizarse en un autosoma, un cromosoma sexual o el genoma mitocondrial.

La mayoría de las enfermedades monogénicas se heredan siguiendo los patrones de herencia mendelianos, los cuatro más comunes son: autosómico dominante (AD), autosómico recesivo (AR), recesivo ligado a X y dominante ligado a X. Están determinados por el tipo de cromosoma donde se encuentra el locus del gen, autosoma o sexual, y la necesidad de estar los dos alelos del gen mutados para expresar el fenotipo, AR, o manifestarse en haploinsuficiencia con solo un alelo del gen mutado, AD.

Su frecuencia global es del 1% de los recién nacidos, aunque algunos defectos se manifiestan en la edad adulta, como la hipercolesterolemia familiar o la enfermedad poliquística renal autosómica dominante. El 70% tienen un patrón de herencia dominante y el 25% recesivo. Actualmente se han identificado los genes causales de más de 3.000 fenotipos mendelianos. Ello se ha debido, fundamentalmente, a la identificación en los últimos años de un gran número de genes causales con las nuevas técnicas de secuenciación del genoma⁽⁹⁾.

Un tipo especial de mutación es originada por la inestabilidad de una repetición de tripletes de la secuencia normal del ADN, que se expande en la siguiente generación produciendo un aumento del número de tripletes que modifica la expresión del gen originando la aparición del fenotipo. Ejemplos de enfermedades originadas por este mecanismo

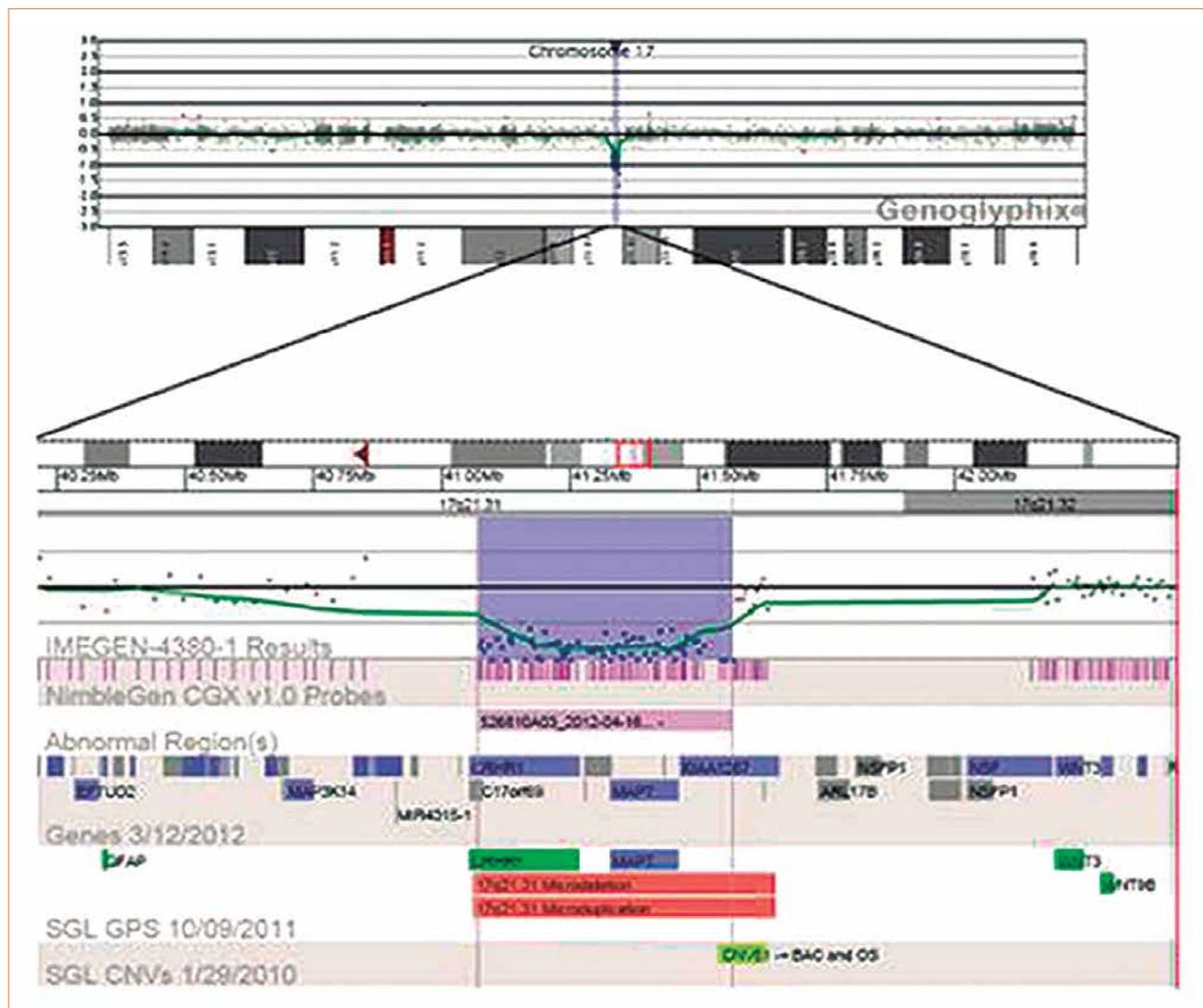


Figura 2. Array de hibridación genómica comparada (resolución media de 175 Kb a lo largo de todo el genoma y de 50 Kb en regiones de interés) donde se identifica una delección de 497 kilobases en 17q21.31 (41,069,349-41,566,536) (hg 18). Este síndrome por microdelección 17q21.31 (MIM 610443) se caracteriza por: retraso mental, hipotonía, conducta amigable y fenotipo facial característico (cara alargada, nariz tubular y punta nasal bulbosa), pueden también presentar epilepsia, cardiopatía y anomalías urogenitales.

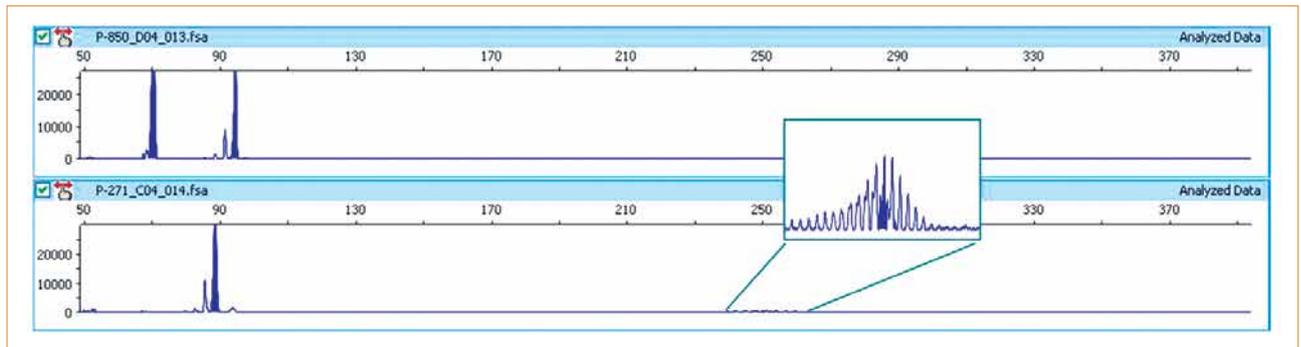


Figura 3. Expansión del triplete CTGn en un paciente con distrofia miotónica: TP-PCR del gen *DMPK*, donde se observa un alelo expandido con 66 repeticiones.

genético son: el síndrome del X frágil, la distrofia miotónica (Fig. 3) y el Huntington.

Los tipos de mutaciones incluyen sustituciones de una única base (67%) en regiones codificantes (Fig. 4), de empalme o reguladoras; microdeleciones (16%), microinserciones (6,5%), duplicaciones, expansión de tripletes, microinserciones/deleciones combinadas (indels, 1,5%), inversiones, deleciones grandes (6,6%), inserciones y duplicaciones grandes (1,4%) y reordenamientos complejos (1%).

La mayoría de las mutaciones se encuentran en las regiones codificantes (85%), que representan <2% del genoma, en los intrones (11%) y en las regiones reguladoras (3%). Desde un punto de vista patogénico, las mutaciones pueden afectar a cualquier nivel de la expresión del gen, desde su activación, a la síntesis y secuencia de la proteína final.

En los últimos años, se han identificado también cambios patogénicos que son origen de enfermedades congénitas humanas en genes que no codifican proteínas, de los

cuales los más estudiados son los microARNs (miRNAs) y los ARNs largos no codificantes (lncRNAs), y en regiones genómicas no codificantes⁽¹⁰⁾.

Uno de los objetivos fundamentales de la genética molecular es poder predecir el fenotipo clínico desde un genotipo conocido, ello implica no solo entender funcionalmente la mutación monogénica, sino los factores que modifican el fenotipo final, tanto genéticos, en otros lugares del genoma, como epigenéticos y ambientales.

Agradecimientos

A todos mis pacientes y a sus familias.

Al Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) que ha realizado el estudio de citogenética molecular de la figura 1.

A la Dra. María García Hoyos del laboratorio IMEGEN que ha realizado los estudios de las figuras 2-4.

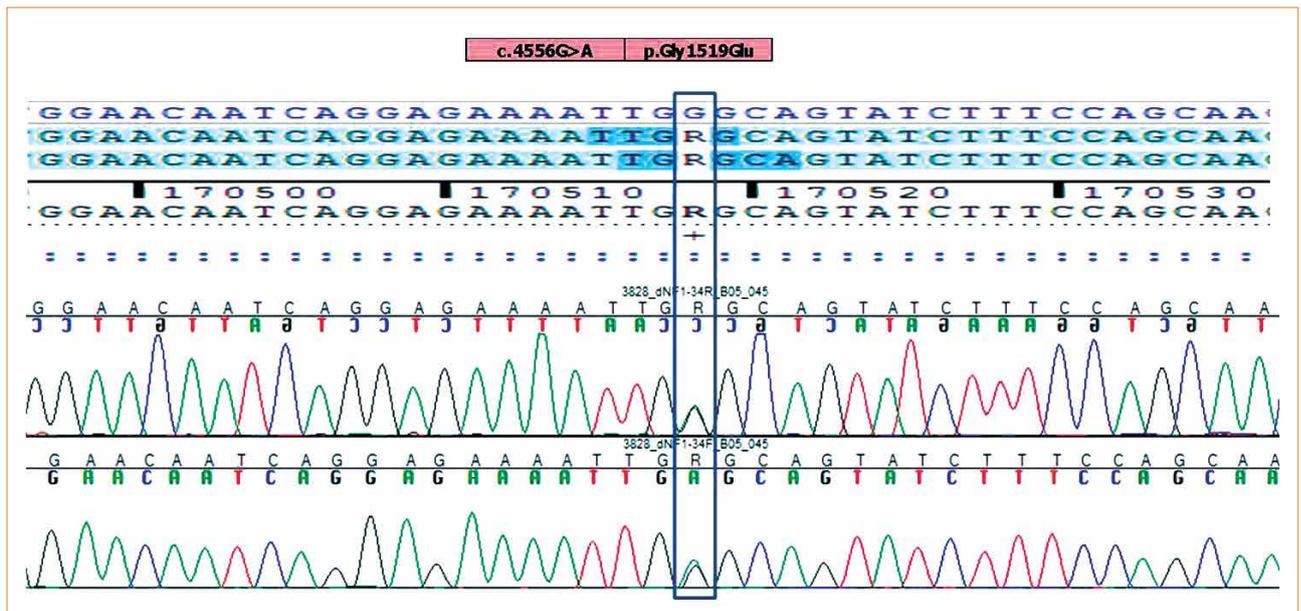


Figura 4. Mutación en el gen *NFI* en un niño con neurofibromatosis tipo 1: secuenciación del gen donde se observa un cambio de base en heterocigosis (guanina por adenina) en la posición codificante 4556 del gen, que condiciona un cambio de aminoácido (glicina por ácido glutámico) en la posición 1519 de la proteína, aminoácido muy conservado entre las distintas especies (mutación de cambio de sentido).

Bibliografía

1. Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf BR. Emery and Rimoin's principles and practice of Medical Genetics. 6th ed. Oxford: Academic Press; 2013.
2. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genética en Medicina. 7^a ed. Barcelona: Elsevier; 2008.
3. Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2012.
4. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M. ISCN 2013. An international system for human cytogenetic nomenclature. Basel: Karger; 2013.
5. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Med Genet* 2010; 86: 749-64.
6. Girirajan S, Rosenfeld A, Coe BP, Parikh S, Friedman N, Goldstein A, et al. Phenotypic heterogeneity of genomic disorders and rare copy-number variants. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1321-31.
7. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>.
8. Winter RM, Baraitser M. London Dysmorphology Database. <http://www.lmdatabases.com>.
9. Schnekenberg RP, Németh AH. Next-generation sequencing in childhood disorders. *Arch Dis Child*. 2014; 99: 284-91.
10. Makrythanasis P, Antonarakis SE. Pathogenic variants in non-protein-coding sequences. *Clin Genet*. 2013; 84: 422-8.

Apéndice. Glosario de términos genéticos

Alelo: una de las diferentes formas alternativas que puede adoptar un gen.

Animales inactivados (*knock-out*): animales de experimentación modificados en los que se ha ocasionado una mutación que inactiva el gen de interés. Generan modelos animales muy importantes para el estudio de enfermedades humanas.

Animales transgénicos: animales en los que se introduce ADN (un transgen) que se hace estable incorporándose a la línea germinal.

Anticipación: fenómeno por el que una enfermedad es más grave o debuta a edad más temprana en la siguiente generación. Es característico de las patologías con repetición de tripletes que se expanden en la siguiente generación.

Codominancia: fenómeno por el que dos fenotipos distintos asociados con dos variantes genéticas diferentes ocurren en un individuo heterocigoto compuesto.

Concordancia en gemelos: frecuencia con la que los gemelos comparten el mismo fenotipo.

Corte y empalme (*splicing*): proceso por el cual los intrones se separan del transcrito primario y los exones se unen entre sí durante la síntesis proteica.

Digénica: enfermedad que es causada por el efecto combinado de mutaciones en dos genes distintos.

Disomía uniparental: fenómeno en el cual una parte del material genético ha sido heredado exclusivamente de uno de los progenitores. Muy importante si ocurre en las regiones con impronta del genoma.

Dominante: variante genética que origina un fenotipo solo en el estado heterocigoto.

Empalme (*splicing*) alternativo: mecanismo por el cual diferentes formas de mARNs maduros se generan de un mismo gen. Diferentes exones del mismo gen se usan para producir isoformas de una proteína.

Epistasia: fenómeno por el cual los efectos de un gen son modificados por otro/s genes.

Estudios de asociación del genoma completo (*GWAS*): estudios en los que se analiza si polimorfismos de un único nucleótido, a lo largo de todo el genoma, se asocian con una determinada enfermedad o rasgo. Son necesarios un número elevado de individuos (casos y controles).

Eucromatina: parte del genoma nuclear que contiene ADN transcripcionalmente activo.

Euploidía: composición cromosómica diploide normal (2n), 46 cromosomas en la especie humana: 46,XX o 46,XY.

Expresividad: variedad de manifestaciones fenotípicas causada por una variación genética.

Fenocopia: un determinado fenotipo producido por factores no genéticos (p. ej.: teratógenos) que se superpone clínicamente al fenotipo producido por factores genéticos (p. ej.: una enfermedad monogénica).

Fenotipo: manifestaciones clínicas que origina la información genética.

Gen: unidad funcional del genoma que contiene la información genética para uno o más productos génicos.

Gen modificador: gen cuya expresión influye en el fenotipo originado por una mutación en otro locus.

Haploinsuficiencia: situación en la cual solo se origina el producto de un alelo y este es insuficiente para la función normal. Origina las enfermedades monogénicas dominantes y los síndromes por microdelección.

Heterocigoto: individuo que tiene dos alelos diferentes en un locus.

Heterocigoto compuesto: individuo que tiene una alteración en la función de un gen debida a la presencia de mutaciones distintas en cada copia del gen. Origen muy frecuente de las enfermedades recesivas.

Heterocromatina: parte del genoma nuclear que no muestra expresión génica, se encuentra muy condensada.

Heterogeneidad alélica: fenómeno por el cual diferentes mutaciones en el mismo gen (mutaciones alélicas) pueden causar la misma patología.

Heterogeneidad genética: fenómeno por el cual una misma patología puede ser causada por mutaciones en genes diferentes.

Hibridación genómica comparada: técnica genética que estudia el genoma completo, en la que se marcan con diferentes colores fluorescentes un ADN control y el del paciente a estudiar, se hibridan y las diferencias de color revelan la existencia de pérdidas o ganancias con un nivel de resolución variable según la plataforma utilizada. Permite el diagnóstico de síndromes por microdelección/microduplicación. No diagnostica la mayoría de las alteraciones monogénicas cuyas mutaciones están por debajo de su nivel de resolución, ni la expansión de tripletes. Tampoco los mosaicismos de bajo porcentaje ni reordenamientos equilibrados.

Homocigoto: individuo que tiene los dos alelos de un locus iguales.

Impronta genómica (*imprinting*): mecanismo genético por el cual el material genético se expresa de forma diferente según se herede del padre o de la madre. En el genoma humano se han identificado genes con impronta en todos los autosomas excepto el 21.

Isocromosoma: cromosoma anómalo, simétrico, formado por dos brazos iguales, habitualmente del mismo cromosoma.

Mutación: cambio en la secuencia genómica. El término se usa habitualmente para variaciones genéticas que causan enfermedad.

Mutación completa (*null*): mutación que origina una pérdida completa de la función del gen.

Mutación con ganancia de función: mutación que origina un aumento o una nueva función del gen.

Mutación con pérdida de función: mutación que origina un producto proteico no funcional.

Mutación de cambio de sentido o de sentido erróneo (*missense*): mutación puntual que origina el cambio de un aminoácido en la proteína.

Mutación de cambio del marco de lectura: delección o inserción de nucleótidos en un número no múltiplo de 3 que rompe el marco de lectura a partir de la mutación produciendo una proteína alterada.

Mutación “*de novo*”: cambio en la secuencia de ADN que aparece por primera vez en un individuo como consecuencia de una mutación en una de las células germinales de los progenitores.

Mutación del sitio de corte y empalme (*splice mutation*): mutación que altera la secuencia de una transición intrón-exón u otra secuencia relevante que produce la alteración del corte-empalme correcto.

Mutación silenciosa (*silent*): mutación que no tiene efectos funcionales. La mutación no implica cambio de aminoácido en la secuencia proteica.

Mutación sin sentido (*nonsense*): mutación puntual que origina un codón de parada originando una terminación prematura de la proteína.

No disyunción meiótica: error en la segregación de los cromosomas homólogos durante la meiosis originando una

célula hija con 2 copias del cromosoma afectado y otra célula sin ninguna copia. Es el mecanismo más frecuentemente implicado en las trisomías/monosomías.

Nuevas tecnologías de secuenciación (*next-generation sequencing*): tecnologías que permiten identificar la secuencia individual de bases de un genoma. Pueden analizar regiones de interés, secuenciar todas las regiones codificantes (exoma completo) o el genoma completo. Estas técnicas identifican un enorme número de variantes, el reto es su interpretación, determinar cuáles pueden ser de interés clínico.

Penetrancia: probabilidad de que un determinado genotipo exprese el fenotipo aunque la expresividad sea mínima. Si no todos los individuos con un mismo genotipo expresan el fenotipo, se dice que la penetrancia es incompleta.

Pleiotropía: situación frecuente donde una mutación produce manifestaciones fenotípicas en varios aparatos o sistemas.

Poligénica: enfermedad que es causada por el efecto combinado de mutaciones en múltiples genes.

Polimorfismo: variante genética donde el alelo más infrecuente ocurre con una frecuencia $\geq 1\%$, independiente de su relevancia funcional o patogénica.

Polimorfismo de un único nucleótido (*SNP*): polimorfismo donde los alelos varían solo en una única base nucleotídica.

Premutación: mutación que habitualmente no tiene efecto fenotípico o leve, pero que predispone a la aparición de una mutación patogénica en la siguiente generación. Es característico de las patologías con repetición de tripletes.

Recesiva: variante genética que origina un fenotipo solo en el estado homocigoto.

Regiones codificantes (exones): secuencias del gen que se traducen en proteína, están separadas por regiones no codificantes (intrones).

Regiones pseudoautosómicas: extremos distales de los cromosomas X e Y que contienen ADN homólogo y se recombinan durante la meiosis. Los genes de estas regiones tienen un patrón de herencia autosómico.

Riesgo de recurrencia: probabilidad de que un evento genético ocurra otra vez. Por ejemplo para una enfermedad monogénica con herencia autosómica recesiva será del 25% para cada una de las gestaciones siguientes.

Síndrome de genes contiguos: patología producida por la delección o duplicación de genes consecutivos. Por ejemplo, los síndromes por microdelección/microduplicación.

Variaciones del número de copias: variaciones estructurales distribuidas a lo largo del genoma con un tamaño desde 1 kilobase a varias megabases, que ocurren en un número variable de copias en la población general. La mayoría no produce patología sino que implican variabilidad, otras son el origen de síndromes por microdelección/microduplicación.



El Rincón del Residente



Coordinadores:

J. Rodríguez Contreras, J. Pérez Sanz, D. Gómez Andrés
Residentes de Pediatría. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

El Rincón del Residente es una apuesta arriesgada de Pediatría Integral. No hemos querido hacer una sección por residentes para residentes. Yendo más allá, hemos querido hacer una sección por residentes para todo aquel que pueda estar interesado. Tiene la intención de ser un espacio para publicaciones hechas por residentes sobre casos clínicos, imágenes y revisión bibliográfica. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en www.sepeap.org

Imagen en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico

Niña con lesiones en extremidades de los dedos

S. Rodríguez López*, F.M. Bermúdez Torres**,
C. Aragón Fernández***



*Médico residente de Pediatría. **Médico residente de Medicina Familiar y Comunitaria.

***Médico adjunto Servicio de Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital de Jerez de la Frontera. Cádiz.

Pediatr Integral 2014; XVIII(8): 571-576

Caso clínico

Niña de 4 años y 10 meses que consulta por presentar desde hace 1 mes, episodios de palidez, cianosis y frialdad de la zona distal de 2º y 3º dedos de mano derecha y 3º de mano izquierda, en relación con el frío. A los 15 días de su inicio, los padres aprecian pequeños hematomas en dichos dedos. No afectación de dedos de los pies ni otras zonas acras. No procesos intercurrentes previos al inicio. No ingesta medicamentosa.

Antecedentes personales

Nacida a término, de embarazo controlado. Perinatal sin incidencias. Ingreso a los 2 años por neumonía bacteriana.

Correctamente vacunada. Amigdalitis de repetición. No RAMc. No tratamientos ni intervenciones.

Antecedentes familiares

No refieren de interés. No enfermedades reumáticas, ni familiares con clínica similar.

Exploración física

Peso 18 kg. Talla 108 cm. Presión arterial: 87/46 mmHg. Buen estado general. Bien hidratada y perfundida. Normocoloreada. Auscultación cardiopulmonar: normal, no soplos. Pulsos periféricos palpables y simétricos. ORL: hipertrofia amigdalar, hiperémica con moco en *cavum*. Presenta en



Figura 1.



Figura 2.

falange distal de 2º y 3º dedos de mano derecha y 3º de mano izquierda, lesiones equimóticas, discretamente dolorosas. Movilidad conservada. No otros signos cutáneos actualmente. No signos de artritis.

Pruebas complementarias

Estudio de hemograma, bioquímica (perfil hepático, lipídico, renal y tiroideos) y coagulación: normales. Estudio de función renal normal. Inmunoglobulinas normales.

VSG: 49 mm/h. PCR inicial 21 mg/dl, con control posterior de 2,3 mg/dl.

ASLO 7 unidades. Factor reumatoide 8 unidades. ANA negativo. ENAS (Jo-1) negativo. ANCA negativo. Anticuerpos anticardiolipina negativos. Crioglobulinas negativo.

Ecografía abdominal normal. Ecografía doppler de dedos y muñecas: normal.

Capilaroscopia: patrón con áreas acapilares y megacapilares.

Se realiza interconsulta a los servicios de reumatología y cirugía vascular.

¿Cuál es su diagnóstico?

- Perniosis.
- Infección cutánea.
- Fenómeno de Raynaud.
- Acrocianosis.
- Endocarditis.

Respuesta correcta

c. Fenómeno de Raynaud.

Comentario

El fenómeno de Raynaud es una alteración funcional vascular de aparición súbita, consistente en cambios de coloración en dedos de manos (Figs. 1 y 2) y pies (puede afectar a otras zonas acras [nariz, orejas]), con una evolución trifásica característica: palidez brusca o síncope local, seguida de cianosis o asfixia local, para finalizar con la fase de rubor por hiperemia local reactiva⁽¹⁾. En casos más crónicos, puede aparecer incluso necrosis (Figs. 1 y 2) y ulceración. Se origina por constricción vascular reversible de la vasculatura digital por frío o el estrés emocional, afectando más frecuentemente a mujeres de 12-15 años⁽²⁾.

Su forma de presentación puede ser primaria, llamándose *fenómeno de Raynaud* o *enfermedad de Raynaud* (la más frecuente en población general, pero más raro en niños, es bilateral, siendo rara la gangrena y de curso benigno), o secundario, llamado *síndrome de Raynaud*, por patologías sistémicas. La distinción entre ambos es, a veces, difícil y, en ocasiones, solo el tiempo permitirá el diagnóstico definitivo, además dicha diferenciación va a condicionar el pronóstico, que será peor en el caso de los secundarios.

Puede ser la primera manifestación clínica de enfermedades autoinmunes, como: esclerodermia (se presenta hasta en el 95% de los pacientes), lupus eritematoso sistémico (afecta en el 33% de los casos) y enfermedad mixta del tejido conectivo (lo presentan alrededor del 90%); aunque, también puede acompañar a: enfermedades neurológicas (mielitis transversa, tumores medulares), intoxicaciones (plomo), fármacos (propranolol, nicotina) o alteraciones hematoló-

gicas (crioaglutininas), las cuales entrarán en el diagnóstico diferencial, estando ausentes en el caso presentado^(1,2).

La capilaroscopia es una técnica sencilla, de gran interés para evaluar el fenómeno de Raynaud; así, la distorsión de los capilares en el lecho ungueal con presencia de áreas avasculares resultan característicos de esclerodermia⁽³⁾.

Respecto al tratamiento, dependerá de si es primario o secundario, en cuyo caso se debe tratar además la enfermedad de base. Se recomienda la evitación de los factores desencadenantes, con protección del frío, así como el abandono del tabaquismo (en adolescentes) y, en caso de ulceraciones, el empleo de vasodilatadores del tipo de bloqueantes del calcio, como nifedipino, o crema local de nitratos. En casos refractarios, se puede llegar incluso al tratamiento quirúrgico mediante simpatectomía. El ácido acetilsalicílico, aunque sin evidencia demostrada, es un agente usado y es el que se empleó en nuestra paciente⁽⁴⁾.

Actualmente continúa en seguimiento en Reumatología, con estudios de autoinmunidad aún negativos, pero capilaroscopias sugerentes de esclerodermia.

Bibliografía

1. Bakst R, Merola JF, Franks AG Jr, Sanchez M, Perelman RO. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59: 633-653.
2. Fleta J, Rodríguez Martínez G, Olivares JL. Fenómeno de Raynaud. *Acta Pediatr Esp*. 2009; 67: 297-300.
3. Herrick A, Cutolo M. Clinical Implications From Capillaroscopic Analysis in Patients With Raynaud's Phenomenon and Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(9): 2595-2604.
4. Goundry B, Bell L, Langtree M. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *BMJ*. 2012; 344: e289.

A Hombros de Gigantes

Las revisiones de pediatría que te pueden interesar publicadas en las revistas internacionales más importantes.

D. Gómez Andrés

F.E. Pediatría. Hospital Universitario Infanta Sofía.
Médico Asistente en Neurología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz.
Estudiante de Doctorado en el Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia
(Universidad Autónoma de Madrid)



Pediatría General y Extrahospitalaria

★★★★★ **Viral croup: diagnosis and a treatment algorithm.** *Pediatr Pulmonol.* 2014; 49(5): 421–9. PMID: 24596395.

Magnífico artículo sobre laringitis con una orientación eminentemente práctica. No es largo y su lectura es fluida y muy directa. Son destacables sus algoritmos de manejo y la discusión sobre los mismos en base a la evidencia existente. Recomendable para cualquier pediatra que quiera actualizarse sobre este tema.

★★★★★ **Paracetamol: a focus for the general pediatrician.** *Eur J Pediatr.* 2014; 173(4): 415–25. PMID: 24374658.

Quizá sea uno de los fármacos que más se utilizan en Pediatría. Es un artículo que resulta curioso al principio, pero en realidad es imprescindible. Lo intuitivo es pensar que uno lo sabe todo o casi todo sobre este fármaco, pero la realidad es muy distinta.

★★★★☆ **Research into rare diseases of childhood.** *JAMA.* 2014; 311(17): 1729–30. PMID: 24794360.

Las enfermedades raras en conjunto son un problema frecuente en Pediatría. Este artículo es una editorial sobre la situación actual en EE.UU. Los autores nos explican cómo, medidas legislativas y organizativas, han permitido la creación de consorcios que han sido capaces de mejorar la investigación sobre la historia natural, el reclutamiento de pacientes e incluso, la aparición de fármacos eficaces en el tratamiento de algunos problemas. Señala la importancia de estos mecanismos en un periodo donde los avances en diagnóstico precoz van a ser importantes y donde abren una oportunidad para iniciar tratamientos antes de que se establezcan daños irreversibles.

★★★★☆ **Advances in point-of-care ultrasound in pediatric emergency medicine.** *Curr Opin Pediatr.* 2014; 26(3): 265–71. PMID: 24786367.

Una revolución que está llegando. Los autores revisan el papel de la ecografía a pie de cama del paciente para la

valoración de la función cardíaca y del volumen intravascular en la reanimación y en la rehidratación, en el trauma abdominal, en la valoración de las fracturas craneales, en la sospecha de apendicitis o invaginación o para la canalización de vías centrales o periféricas. Muy interesante y motivador.

★★★☆☆ **Rickets.** *Lancet.* 2014; 383(9929): 1665–76. PMID: 24412049.

Es un artículo bastante complejo y que cuesta leer, pero hay dos cosas que le hacen bastante interesante: una maravillosa explicación de los mecanismos de osificación del hueso y una tabla de interpretación de los resultados analíticos del metabolismo fosfocálcico.

Cardiología

★★★★☆ **Atrial septal defects.** *Lancet.* 2014; 383(9932): 1921–32. PMID: 24725467.

Buena revisión sobre una malformación cardíaca frecuente como es la comunicación interauricular. Es bastante completa y detallada como nos tienen acostumbrados estos artículos del Lancet. Repasa desde la formación del tabique interauricular en la embriología normal y a partir de ahí, describe las distintas alteraciones anatómicas que se pueden observar en el corazón postnatal. Posteriormente, repasa la fisiopatología y estudia la variable historia natural que tienen los distintos defectos. Termina con un completo repaso de los datos clínicos (síntomas, signos y pruebas de imagen) que aparecen en esta enfermedad y que se utilizan para decidir el tiempo y tipo de tratamiento.

★★★★☆ **Evaluation and management of atrioventricular block in children.** *Curr Opin Pediatr.* 2014; 26(3): 279–85. PMID: 24759228.

Aunque los bloqueos auriculoventriculares graves son relativamente raros, los bloqueos auriculoventriculares sin riesgo de complicaciones son frecuentes. Es importante conocer la interpretación ECG de este problema, los posi-

bles factores causales y la actitud que hay que tomar como pediatra general en cada caso.

Dermatología

★★★★★ Educational paper: neonatal skin lesions. *Eur J Pediatr.* 2014; 173(5): 557–66. PMID: 23385854.

Revisión orientada hacia la práctica clínica y la simplificación diagnóstica de un problema frecuente y que precisa de un manejo cuidadoso. Es un artículo que puede ser muy interesante para cualquier pediatra (más para los no neonatólogos), pero sobre todo para los residentes.

Endocrinología

★★★★★ Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics.* 2014; 164(5 Suppl): S1–14.e6. PMID: 24731744.

Revisión muy completa sobre la talla baja. Su abordaje es bastante generalista y creo que es interesante para aquellos con menos experiencia en el tema. Particularmente valiosas pueden ser las tablas donde se resumen de manera organizada los distintos síndromes de talla baja que los autores consideran más relevantes.

★★★★★ Update on pediatric hyperlipidemia. *Curr Opin Pediatr.* 2014; 26(2): 252–8. PMID: 24553633.

Tristemente es un problema cada vez más frecuente en la consulta. En esta revisión, se aportan unas guías claras de cuándo y cómo tratar, aunque asumen las limitaciones y recomiendan un manejo individualizado. Describen diversas propuestas de cribado poblacional de una forma crítica y estructurada, y establecen los distintos tratamientos no farmacológicos (distintos tipos de dietas en función de la gravedad de la hipercolesterolemia) y farmacológicos (con niveles objetivos para cada tipo de paciente). Un concepto interesante es el de colesterol no-HDL, un índice que parece más correlacionado con los problemas en la vida adulta que se relacionan con la hipercolesterolemia infantil.

Enfermedades infecciosas

★★★★★ The enigma of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(6): 650–2. PMID: 24642520.

Corto pero excelente artículo sobre una de las causas de fiebre recurrente más frecuentes en el paciente pediátrico. Muy recomendable.

★★★★☆ Lyme borreliosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(4): 407–9. PMID: 24476954.

La borreliosis es una enfermedad relativamente rara en determinados medios de España, pero sigue saliendo en listas de diagnóstico diferencial en múltiples enfermedades.

Es importante conocer sus manifestaciones y la gran virtud de esta revisión es que nos presenta a la enfermedad de Lyme de una forma bastante sencilla y organizada.

Genética y dismorfología

★★★★☆ Genetic epidemiology and nonsyndromic structural birth defects: from candidate genes to epigenetics. *JAMA Pediatr.* 2014; 168(4): 371–7. PMID: 24515445.

Este artículo trata un tema complejo como la etiología genética de las malformaciones congénitas no sindrómicas. Recomendable para todos aquellos que tengan interés especial sobre estos problemas y para quien quiera conocer la base genética de las enfermedades pediátricas.

Nefrología

★★★★★ Clinical practice. The child or adolescent with elevated blood pressure. *N Engl J Med.* 2014; 370(24): 2316–25. PMID: 24918374.

Interesante reflexión sobre la hipertensión en edad pediátrica. Tras revisar la importancia creciente de la hipertensión pediátrica, sobre todo en adolescentes, la autora explica el manejo diagnóstico y terapéutico de este problema.

Neonatología

★★★★★ Question 1: does the use of ranitidine increase the risk of NEC in preterm infants? *Arch Dis Child.* 2014; 99(4): 390–2. PMID: 24626320.

En los tres estudios disponibles que han analizado este problema, se ha visto un aumento de la incidencia de enterocolitis con el uso de ranitidina. Sin embargo, estos estudios no son randomizados, solo uno de ellos es prospectivo y otros factores como la alimentación no están claramente delimitados. Los autores sugieren que el uso debería ser evitado en los pacientes pretérminos.

★★★★☆ Perfusion index in newborn infants: a noninvasive tool for neonatal monitoring. *Acta Paediatr.* 2014; 103(5): 468–73. PMID: 24471645.

Se han diseñado muchos abordajes para valorar el estado hemodinámico de los neonatos. El índice de perfusión se basa en la morfología de la onda de la pulsioximetría. El artículo discute los valores normales de este índice, los factores que influyen en el mismo y los cambios que ocurren en el periodo neonatal. Ha demostrado su relación con la gravedad general del neonato y con el estado de perfusión cerebral en el paciente crítico y su utilidad en la detección de cardiopatías congénitas con alteración hemodinámica relevante y de la corioamnitis subclínica. También se ha correlacionado con el flujo en vena cava superior del prematuro extremo, que es un factor involucrado en la hemorragia periventricular. Estos datos hacen a este marcador muy prometedor y a esta revisión muy interesante para aquellos que estén involucrados en el cuidado neonatal.

Neurología

★★★★★ Cerebral palsy. *Lancet*. 2014; 383(9924):1240–9. PMID: 24268104.

La parálisis cerebral infantil es la discapacidad grave más frecuente en la infancia. Este artículo revisa el estado actual del problema y su trabajo de síntesis es impresionante. De obligada lectura para quien trabaje en el área.

Reumatología

★★★★☆ New insights into the pathogenesis and management of lupus in children. *Arch Dis Child*. 2014; 99(6): 563–7. PMID: 24585754.

Buena revisión sobre el lupus en la edad pediátrica. Está organizada en 2 partes: la primera, bastante teórica, se dedica a las bases inmunológicas detrás de esta enfermedad y la segunda, con orientación más práctica, analiza el manejo clínico de estos pacientes.

+Pediatrí@

Esta nueva sección pretende dar a conocer aquellas tecnologías nuevas para la difícil (o imposible) tarea de enfrentarse a un ordenador para obtener información útil (es decir, de alta calidad, actualizada y completa pero no excesiva).

D. Gómez Andrés

F.E. Pediatría. Hospital Universitario Infanta Sofía.

Médico Asistente en Neurología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz.

Estudiante de Doctorado en el Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia (Universidad Autónoma de Madrid)

www.PediatricEducation.org

Esta página web es una librería de casos clínicos que pretende mejorar la formación continuada de pediatras (residentes o no). Los casos son cortos y están bastante bien ordenados para conseguir que haya planes formativos para cada **área de conocimiento**. Cada caso clínico tiene información adicional para ampliar conocimientos (un buen libro, un buen artículo, una buena guía clínica, información para pacientes, otra información *on-line*...).

Este recurso proporciona información práctica, basada en un paciente concreto. Esta característica es diferencial

respecto a la mayoría de fuentes que utilizamos. Por ello, creo que es un complemento para ilustrar la situación real de una enfermedad que no conozcamos bien, porque no nos hayamos enfrentado a ella. En algunos centros, se utiliza como currículo formal para el aprendizaje de residentes. La única crítica que puedo poner es el formato poco atractivo de la página web.

En resumen, una manera distinta de aprender, más basada en pacientes que en pura información.



Consenso sobre el uso de melatonina en niños y adolescentes con dificultades para iniciar el sueño*

G. Pin Arboledas^a, M. Merino Andreu^b, T. de la Calle Cabrera^c,
M.I. Hidalgo Vicario^d, P.J. Rodríguez Hernández^e, V. Soto Insuga^f y
J.A. Madrid Pérez^g

^aAsociación Española de Pediatría (AEP), Valencia, España; ^bSociedad Española de Sueño (SES), Madrid, España; ^cSociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), Salamanca, España; ^dSociedad Española de Medicina de la Adolescencia (SEMA), Madrid, España; ^eSociedad de Psiquiatría Infantil (SPI), Tenerife, España; ^fSociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP), Madrid, España; ^gLaboratorio de Cronobiología, Departamento de Fisiología, Universidad de Murcia, Murcia, España

Resumen

Las dificultades para dormir en los niños y adolescentes son muy prevalentes en nuestro medio. El tratamiento se basa principalmente en terapias cognitivo-conductuales y modificación de hábitos. Sin embargo, el uso de medicamentos y sustancias para facilitar el sueño es elevado, sin existir guías clínicas que lo apoyen. La melatonina exógena es una neurohormona comercializada como suplemento nutricional que se utiliza cada vez más en los problemas de sueño, sin existir regulación sobre su uso.

Se presenta el documento de consenso sobre el uso de melatonina en el insomnio de inicio, elaborado por representantes de la Asociación Española de Pediatría, la Sociedad Española de Sueño, la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia, la Sociedad Española de Psiquiatría Infantil y la Sociedad Española de Neurología Pediátrica

Abstract

Sleep problems are highly prevalent among our children and adolescents. Its treatment is mainly based on cognitive behavioural therapies and habit modification procedures.

However, the use of sleep promoting drugs and substances is widespread without being supported by clinical guidelines. Exogenous melatonin is a neurohormone marketed as a nutritional supplement that is being increasingly used in the management of sleep problems, and with no control over its use.

The consensus document is presented on the use of melatonin in sleep-onset insomnia prepared by representatives of the Spanish Paediatric Association, the Spanish Society of Sleep, the Spanish Society of Paediatric Outpatients and Primary Care, the Spanish Society for Adolescent Medicine, the Spanish Society of Child Psychiatry, and the Spanish Society of Paediatric Neurology

Palabras clave: Melatonina; Insomnio de inicio; Retraso de fase.

Key words: Melatonin; Sleep-onset insomnia; Sleep delay.

Publicado en: *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(5):328.e1-328.e9

Pediatr Integral 2014; XVIII (8): 577-585

*Presentación previa: conclusiones preliminares de este consenso se presentaron en el XXVII Congreso Nacional de la SEPEAP, celebrado en Gran Canaria del 17 al 19 de octubre de 2013.

Introducción

El sueño ejerce un papel fundamental en el desarrollo infantil, la conducta, el aprendizaje y el crecimiento.

El 30% de los niños presentan, en algún momento, un trastorno del sueño (TS); en niños con alteraciones del neurodesarrollo esta cifra se eleva al 80%⁽¹⁾. En nuestro medio, un 11,3% de los lactantes de 6-12 meses tienen una latencia de sueño mayor de 30 min, y el 17,7% de los adolescentes refieren síntomas de insomnio⁽²⁻⁴⁾.

Uno de los TS más prevalentes es la dificultad de conciliación. La Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria⁽⁵⁾ incluye entre los diagnósticos diferenciales del niño con dificultades al inicio del sueño: insomnio por higiene de sueño inadecuada, insomnio conductual, síndrome de piernas inquietas (SPI) y síndrome de retraso de fase (SRF). El más frecuente es el insomnio conductual, consecuencia de asociaciones conductuales incorrectas o ausencia de límites claros.

La Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD) no especifica la duración de la latencia del sueño para ser considerada patológica, lo que indica el carácter subjetivo del concepto de insomnio⁽⁶⁾.

Los adolescentes tienen, a menudo, dificultad para iniciar el sueño, porque su curva de secreción de melatonina endógena está retrasada, circunstancia progresiva que se observa desde las primeras etapas y es más acusada en adolescentes⁽⁷⁾. Una deficiente higiene de sueño, el SPI, cuadros de ansiedad o la ingesta de algunos fármacos o de estimulantes también son causa de insomnio en esta edad.

Estos TS son motivo de consulta frecuente en Atención Primaria y muchos podrían resolverse en este nivel de atención⁽⁸⁾. La escasa formación en sueño probablemente condicione su infradiagnóstico y/o el uso de forma empírica de productos farmacológicos con escasa evidencia científica⁽⁹⁾.

En este contexto, cobra importancia la melatonina, que es cada vez más uti-

lizada⁽¹⁰⁾. Encuestas realizadas a profesionales sobre su uso en TS pediátricos muestran que aunque la mayor parte de los clínicos prefieren intervenciones no farmacológicas, las opiniones sobre el uso de melatonina son muy favorables (tercer fármaco más utilizado)⁽¹¹⁾. Sin embargo, no siempre se utiliza de manera correcta; por ejemplo, algunos clínicos indican melatonina de liberación rápida en despertares nocturnos frecuentes, cuando sería, en todo caso, más recomendable la formulación de liberación prolongada.

Este incremento en el uso de melatonina unido a la frecuencia de TS en Atención Primaria hace necesario establecer un consenso sobre su utilización.

Melatonina

Propiedades de la melatonina

La melatonina, o *N*-acetil-5-metoxi-triptamina, es una indolamina producida principalmente por la glándula pineal durante la noche. Su secreción nocturna es consecuencia de la actividad de un reloj circadiano localizado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ). La luz es un potente inhibidor de su síntesis; de manera que, puede ser total o parcialmente inhibida si el individuo se expone a luz durante la noche, especialmente de espectro blanco o azulada^(12,13).

Presenta contrastados efectos sobre el sistema circadiano, el sistema inmunitario, la actividad antioxidante (no solo neutraliza radicales libres, sino que potencia la actividad de otros antioxidantes)^(14,15), así como propiedades oncostáticas, tanto *in vivo* como *in vitro*, especialmente sobre tumores hormonosensibles. Cada vez son más los estudios que ponen de manifiesto su relación con numerosas enfermedades neurodegenerativas, autoinmunes, endocrinas y oncológicas⁽¹⁶⁾.

Posee moderada actividad hipnótica que, unida a su actividad cronobiótica⁽¹⁷⁾, justifica su utilización en diferentes situaciones en las que el reloj biológico está alterado (por ejemplo, *jet lag*, trabajos a turnos, etc.).

Metabolismo de la melatonina

La glándula pineal sintetiza melatonina a partir del *L*-triptófano de la dieta, que tras ser sometido a hidroxilación y descarboxilación se convierte en serotonina; la enzima limitante es la triptófano-hidroxilasa. A su vez, la serotonina es transformada en *N*-acetilserotonina por la *N*-acetil-transferasa; por acción de la hidroxindol-*O*-metil-transferasa se forma la melatonina⁽¹³⁾.

La enzima *N*-acetil-transferasa determina si la serotonina se convertirá en melatonina. Su actividad depende de la liberación de noradrenalina de las terminales simpáticas que inervan la glándula pineal, efecto que tiene lugar durante la noche por la acción del NSQ; la luz nocturna y los bloqueantes betaadrenérgicos impiden su activación. Factores nutricionales, como la disponibilidad de triptófano, piridoxina y folato en la dieta, modulan la síntesis de melatonina⁽¹²⁾.

Es muy lipofílica, no se almacena en la glándula pineal, sino que es liberada a los capilares conforme se sintetiza. En sangre viaja mayoritariamente unida a la albúmina (60-70%). Su tiempo de semivida tras inyección intravenosa es de 30 min, y de 45 min tras administración oral. Más del 90% de la melatonina circulante se inactiva en el hígado por acción del citocromo P450 (CYP1A1 y CYP1A2), convirtiéndose en 6-hidroximelatonina, que es conjugada con sulfato para ser excretada en orina como 6-sulfatoximelatonina, forma bajo la que se elimina aproximadamente el 90% de la melatonina administrada⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Farmacocinética

La farmacocinética dependerá del tipo de melatonina y de la dosis. Una dosis de 2 mg de melatonina de liberación rápida alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 30-60 min tras su ingestión (independientemente de si se ingiere con alimento). Sus valores permanecen elevados hasta 3-4 h, en los que retornan a la concentración basal. Tiempo de semivida: 30-40 min.

La melatonina de liberación lenta, a igual dosis, permanece elevada durante 5-7 h tras su administración. Su ciné-

tica es muy dependiente de la ingesta, aumentando sus valores cuando se ingiere con alimento.

Los valores endógenos de melatonina plasmática se sitúan alrededor de los 100 pg/ml en sujetos jóvenes durante la noche; mientras que, los que se alcanzan tras la administración de 2 mg de melatonina de liberación lenta son 5-10 veces los valores fisiológicos (500 pg/ml para edades de 18-45 años). La misma dosis de liberación rápida produce un aumento entre 20-30 veces sobre la concentración endógena, con una concentración máxima de 2.000-3.000 pg/ml⁽¹⁸⁾.

Uso de melatonina en Pediatría: evidencias científicas

Si bien es evidente la relación y el papel que la melatonina tiene sobre el sueño y sus trastornos, los trabajos experimentales o ensayos clínicos sobre su uso en Pediatría son escasos. En una revisión publicada en 2011 (sobre estudios publicados entre 1975-2009), de un total de 16 estudios solo 4 se referían a niños con dificultades de inicio del sueño (213 niños de 3-13 años)⁽¹⁹⁾.

Los estudios muestran que la melatonina es eficaz reduciendo la latencia de sueño y adelantando su inicio. Estos efectos guardan más relación con el momento de administración (efecto cronobiótico) que con la dosis, ya que su administración adelanta el inicio de la *dim light melatonin onset* (DLMO, «secreción nocturna de melatonina») ⁽²⁰⁾.

Las dosis efectivas muestran un amplio rango (0,3-10 mg/día). Cuando el adelanto del inicio del sueño es significativo, el tiempo total de sueño también aumenta. Algunos estudios muestran una disminución de la fragmentación del sueño con melatonina, especialmente en niños con trastornos del neurodesarrollo⁽²¹⁾. Los moderados efectos hipnóticos de la melatonina tienen lugar mediante mecanismos: aumento de oscilación del NSQ, potenciación del complejo GABA-BDZ e inhibición de la actividad excitatoria del glutamato, vasodilatación periférica y disminución de la temperatura central.

Efectos secundarios de la melatonina

Datos de estudios en ratas muestran que, la concentración de melatonina sin efectos adversos observados es de 15 mg/kg/día, equivalente a un valor de área bajo la curva 15.000 veces más elevado que tras administrar 2 mg de melatonina de liberación lenta en humanos.

La administración en adultos de dosis diarias de hasta 300 mg de melatonina no produce reacciones adversas importantes⁽²²⁾. En caso de sobredosis, el efecto esperado es el de un aumento de somnolencia. Estudios de seguimiento durante 10 años no muestran efectos secundarios⁽²³⁾.

En adultos, la frecuencia de cefalea, mareos, náuseas y somnolencia no difiere del placebo. En pocas ocasiones, se ha observado hipertransaminasemia puntual, que remite después del tratamiento⁽²⁴⁾.

En niños, los datos son bastante más escasos. Su uso durante un corto periodo de tiempo (4 semanas) parece bastante seguro, sin que los efectos adversos difieran de los observados con placebo⁽²⁵⁻²⁷⁾. A largo plazo, sin embargo, no existe aún suficiente información. Estudios de seguimiento durante 3 años no evidencian ningún efecto adverso^(21,23,27).

La sospecha de efectos proconvulsivos deriva de un artículo, en el que se observó un aumento de crisis en 4 de 6 casos tratados con 5 mg de melatonina. El bajo número de casos y la heterogeneidad de las edades y de las lesiones cerebrales de estos 6 pacientes limitan la fortaleza de este estudio⁽²⁸⁾. Los resultados de estudios posteriores acerca del efecto de la melatonina sobre la epilepsia son contradictorios, demostrando, en algunos casos, mejoría de la actividad epiléptica tras su administración^(29,30).

Otro riesgo potencial es su posible interacción con el desarrollo gonadal, sustentada en varios casos publicados que mostraban un adelanto puberal en niños cuya glándula pineal no producía melatonina. Además, la pubertad se asocia, generalmente, a una reducción significativa en la producción de

melatonina nocturna. Sin embargo, un estudio reciente en 51 niños mostró que los pacientes tratados con melatonina (0,3-10 mg) durante un tiempo medio de 3,1 años no mostraban diferencias significativas al comparar su desarrollo sexual, peso y talla con la población control de la misma edad y sexo. La disminución de melatonina endógena durante la pubertad parece ser una mera asociación como resultado de la maduración del sistema endocrino⁽³¹⁾.

Estudios recientes en adultos evidencian una posible interferencia de la melatonina con el metabolismo de la insulina, provocando un aumento de la glucemia en la curva de tolerancia oral a la glucosa^(32,33).

Por tanto, en caso de usar melatonina en niños, habría que tener especiales precauciones, entre otros casos, en presencia de enfermedades autoinmunes, tumores hematológicos, asma mal controlada, diabetes o epilepsia activa.

Metodología del consenso

Se realizó una revisión sistemática en fuentes de información terciarias (TRIP Database, Cochrane Database of Systematic Reviews, National Guideline Clearinghouse, GuiaSalud, INHATA), fuentes de información secundarias (bases de datos internacionales, como PubMed, Embase y PsycINFO), y nacionales, como IME, IBECS y MEDES), así como fuentes de información primarias (búsqueda inversa a partir de las referencias bibliográficas de los estudios identificados).

El periodo de búsqueda comprendió desde enero de 2000 hasta mayo de 2013. La limitación idiomática fue el inglés y el español. La metodología adoptada fue el método Delphi modificado (2 rondas *on-line* y una sesión presencial). Los componentes del grupo de consenso fueron designados por las sociedades científicas entre sus asociados, buscando la persona más experta en esta área. Los miembros del consenso han firmado una declaración de conflicto de intereses.

En el diseño inicial, se contó con la colaboración de un experto en MBE.

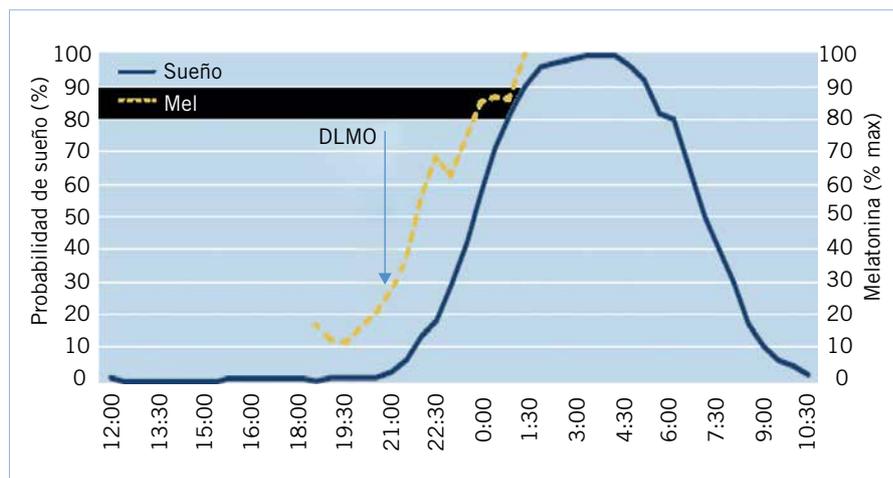


Figura 1. Relación entre melatonina endógena, inicio de la secreción nocturna de melatonina y sueño libre. El inicio de la secreción nocturna de melatonina precede aproximadamente 2 h al sueño. DLMO: *dim light melatonin onset* («inicio de la secreción nocturna de melatonina»). Fuente: Bonmati-Carrion MA, Middleton B, Revel V, Skene DJ, Rol MA, Madrid JA. Circadian phase assessment by ambulatory monitoring in humans: Correlation with dim light melatonin onset. *Chronobiol Int.* 2014; 31: 37-51.

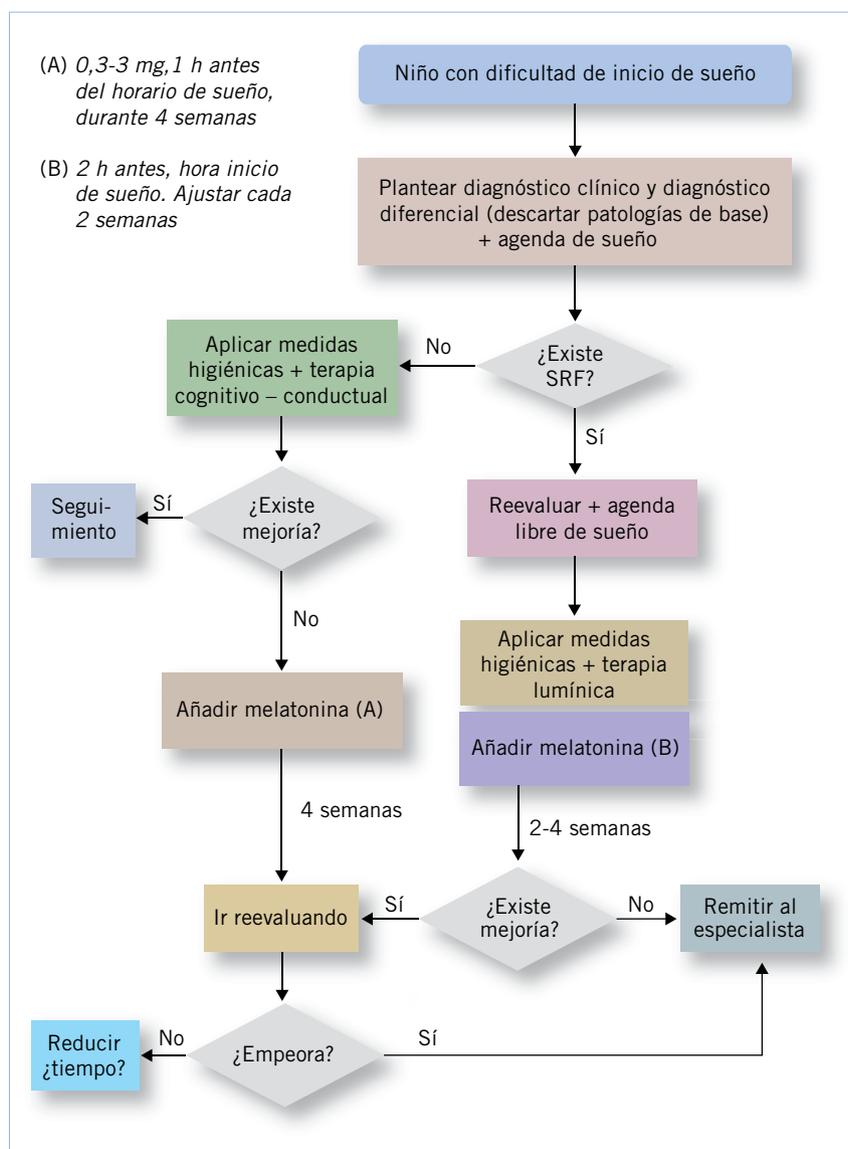


Figura 2. Algoritmo de actuación en un niño con dificultad de inicio del sueño. SRF: síndrome de retraso de fase.

Las indicaciones derivadas de este consenso son de aplicación a partir de los 6 meses de edad.

Se establecieron las siguientes definiciones, basadas en la ICSD⁽⁶⁾:

- Insomnio infantil: dificultad mantenida, a pesar de la oportunidad de dormir, y en función de la edad, para iniciar o mantener el sueño o su calidad, y que provoca alteraciones funcionales en el niño y/o la familia.
- SRF: TS primario, caracterizado por un retraso mayor de 2 h en los horarios de inicio del sueño y de despertar, en relación con los horarios socialmente aceptados.
- SPI: trastorno neurológico crónico sensitivo-motor, caracterizado por la necesidad urgente de mover las piernas en reposo, apareciendo o empeorando al final del día y aliviándose con el movimiento.
- DLMO: en condiciones de luz tenue, el DLMO es considerado como el mejor marcador de la fase del reloj circadiano. Precede en aproximadamente 2 h el momento del inicio del sueño. Se determina mediante el análisis de la melatonina en muestras de sangre o saliva tomadas cada 30 min o mediante agenda libre de sueño (Fig. 1).

Uso de melatonina en niños Insomnio de inicio

Comparada con placebo, la melatonina disminuye la latencia del sueño en el insomnio de conciliación^(27,34) (Fig. 2 y Tabla I).

Tabla 1. Recomendaciones del grupo de consenso en niños

<i>Insomnio de inicio</i>		
Escenario	Niño con insomnio de inicio	
Objetivo	Reducción latencia de sueño	
Uso de melatonina	Adecuado	Nivel de evidencia: B
Dosificación	1-3 mg	Nivel de evidencia: C
Momento administración	Una hora antes de la habitual para irse a dormir. Siempre a la misma hora	Nivel de evidencia: Consenso
Duración	3 semanas	Nivel de evidencia: Consenso
<i>Síndrome de retraso de fase en niños</i>		
Escenario	Niño con SRF	
Objetivo	Adelantar DLMO	
Uso de melatonina	Adecuado	Nivel de evidencia: Consenso
Dosificación	0,3-3 mg	Nivel de evidencia: Consenso
Momento administración	4-6 h previas al sueño de manera progresiva*	Nivel de evidencia: Consenso
Duración	3 semanas	Nivel de evidencia: Consenso
<i>Síndrome de piernas inquietas</i>		
Escenario	Dificultad de inicio de sueño en niño con SPI	
Objetivo	Disminuir la latencia de sueño	
Uso de melatonina	Inadecuado	Nivel de evidencia: D

DLMO: "dim light melatonin onset" («inicio de la secreción nocturna de melatonina»); SPI: síndrome de piernas inquietas; SRF: síndrome de retraso de fase.

* Empezando 2 h antes del inicio del sueño con la menor dosis eficaz y evaluando clínicamente la evolución.

Dosificación

Probablemente, debido a las variaciones en los niveles basales de melatonina y a la diferente biodisponibilidad de las preparaciones orales, no se ha establecido un consenso sobre la dosis óptima.

Se ha propuesto iniciar con dosis de 1-3 mg, en lactantes y preescolares, y 2,5-5 mg en niños mayores, y gradualmente ajustar la dosis según respuesta.

Dosis de 1-5 mg producen en 1 h concentraciones plasmáticas que son 10-100 veces mayores que las del pico máximo nocturno, para descender a los valores normales en 4-8 h^(35,36).

En niños con alteraciones neurológicas la dosis más recomendada oscila entre 3-15 mg.

Momento de administración

Basándonos en las series de casos y ensayos clínicos publicados (todos en mayores de un año), debe administrarse a la misma hora y entre 30-60 min antes de la hora habitual de ir a dormir⁽³⁵⁾.

Duración

No se ha establecido con seguridad. En niños con insomnio de inicio que reciben melatonina, la supresión del tratamiento ocasiona, al cabo de una semana, una vuelta al problema inicial en más del 90% de los casos.

Síndrome de retraso de fase

En el SRF no se observa una relación dosis-respuesta en cuanto al inicio del sueño, la disminución de la latencia de sueño o el DLMO. Los efectos de la melatonina exógena en relación con estos parámetros aumentan con una hora circadiana más precoz de administración; de manera que, el mejor avance se produce cuando se administra entre 4-6 h previas al DLMO.

El cambio del momento de secreción de melatonina endógena se correlaciona significativamente con el momento de administración, y no con la dosis administrada. Su administración eficaz requiere determinar previamente el DLMO⁽³⁷⁾.

Dosificación

Varía de 0,5-5 mg; la magnitud del cambio dependerá solo en parte de la dosis. El cambio de fase se atribuye a la acción del receptor MT2 de melatonina que está presente en el NSQ y su influencia directa en la actividad eléctrica y metabólica cerebral⁽²⁰⁾.

Momento de administración

Es más efectiva cuando se administra 5 h antes del DLMO o 7 h antes del inicio del sueño. Con ello, el 80% de los pacientes de 6-12 años de edad adelantan el inicio del sueño 1 h. Hay que tener en cuenta que esta administración temprana puede originar somnolencia⁽²⁰⁾.

Duración

En niños, no se ha establecido la duración del tratamiento.

Un único estudio retrospectivo describe los efectos a los 6 meses con 3-5 mg/día en 33 niños: avance en el inicio del sueño, aumento de su dura-

ción y reducción del porcentaje de pacientes con dificultades escolares⁽²⁰⁾.

Este grupo de consenso recomienda reevaluar el tratamiento a las 3 semanas de iniciarlo y cree necesaria la determinación previa de DLMO mediante agenda libre de sueño durante 15 días o determinación salival o urinaria.

Síndrome de piernas inquietas

Existen pocas referencias relativas al uso de melatonina en niños con SPI y estas muestran que no mejora significativamente la latencia del sueño⁽³⁸⁾.

Uso de melatonina en adolescentes

Insomnio de inicio

Estudios y metaanálisis recientes, que incluyen adultos, niños y adolescentes, y en los que se asume que el tratamiento del insomnio es multifactorial y no solo farmacológico, muestran la eficacia de la melatonina sobre el placebo como tratamiento del insomnio de inicio, con un efecto dependiente de la dosis sobre la duración total del sueño y la disminución de la latencia. Sin embargo, incluyen pocos estudios en menores de 18 años, presentan una gran variabilidad de dosis (0,05-0,15 mg/kg o 0,5-5 mg; aunque esta última es la más utilizada, no hay evidencia de cuál es la mejor) y no aportan resultados específicos por edades ni diferencia de subtipos de TS (Fig. 3 y Tabla II).

Dependiendo del momento de su administración, la melatonina tendrá efecto cronobiológico (5-6 h antes del DLMO) o hipnótico (coincidiendo con el DLMO o 1-2 h antes del deseo de acostarse).

Mayores dosis y mayor duración del tratamiento se asocian con una mayor disminución de la latencia del sueño^(39,40).

Síndrome de retraso de fase

Al menos, dos metaanálisis han demostrado que la melatonina es eficaz para el tratamiento del SRF, aunque la magnitud del efecto varía dependiendo del momento de administración^(25,41). Al analizar la eficacia de la melatonina sin considerar cuándo se administra, la

eficacia es leve. En cambio, cuando se analiza el efecto de la melatonina 5-6 h antes del DLMO en niños mayores de 6 años, la eficacia sobre el inicio, la latencia y el tiempo total de sueño es mucho mayor.

En los estudios, existen diferencias respecto a los métodos de cuantificación de melatonina, las dosis (0,05-0,15 mg/kg o 1-6 mg, en general 5 mg), el momento de administración (entre 3 y 6 h antes del DLMO) y la duración de la administración (oscila entre 10-120 días); el grupo «adolescente» no se ha considerado de forma específica⁽⁴⁰⁾.

En resumen, los estudios evaluados demuestran que la melatonina es eficaz en el tratamiento de adolescentes con síndrome de retraso de fase (SRF), a dosis de 5 mg y administrada unas 5-6 h antes del DLMO o de la hora preferida para acostarse. Este efecto cronobiológico se mantiene si se continúa su uso en el tiempo y no se observan efectos adversos o comorbilidades⁽⁴²⁾.

Este grupo de consenso recomienda valorar el momento de administración y hacerlo de forma progresiva (iniciando 2 h antes del DLMO según agenda libre de sueño).

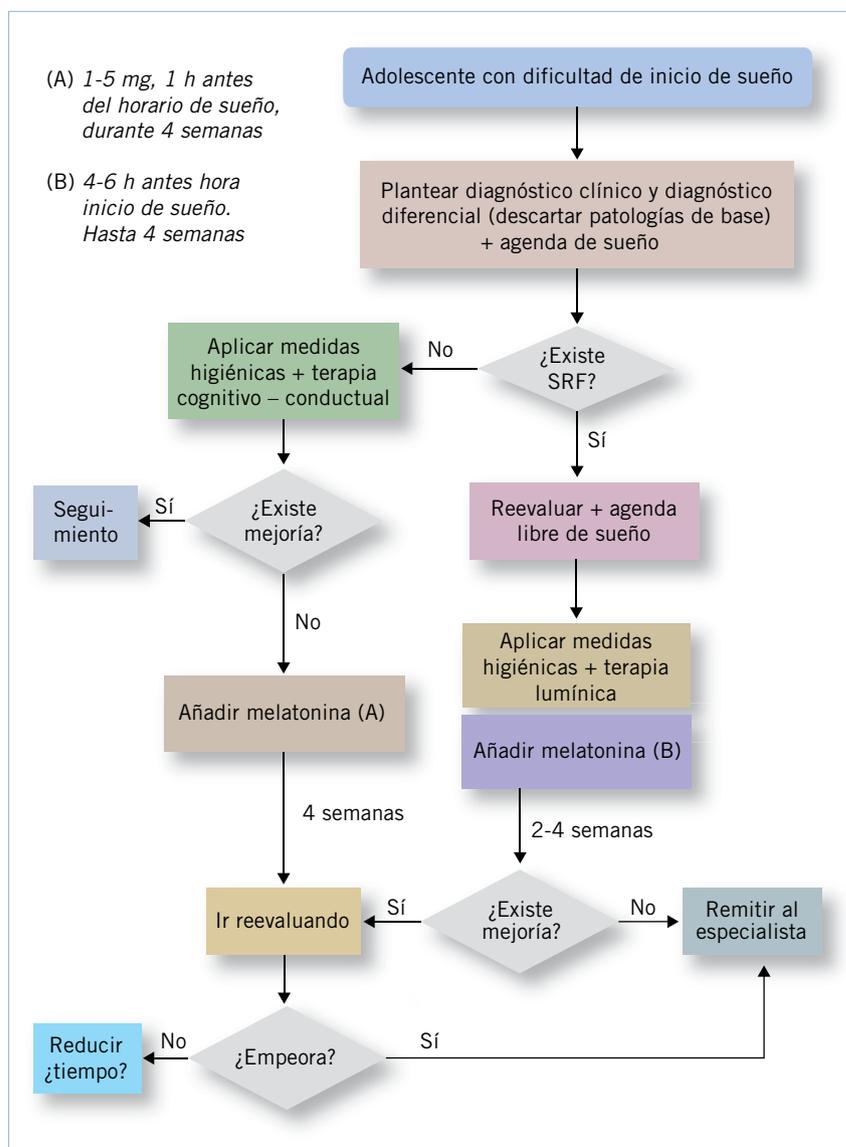


Figura 3. Algoritmo de actuación en un adolescente con dificultad de inicio del sueño. SRF: síndrome de retraso de fase.

Tabla II. Recomendaciones del grupo de consenso en adolescentes

<i>Insomnio de inicio</i>		
Escenario	Adolescente con insomnio de inicio	
Objetivo	Reducción latencia de sueño	
Uso de melatonina	Adecuado	Nivel de evidencia: B
Dosificación	1-5 mg	Nivel de evidencia: Consenso
Momento administración	Una hora antes del horario de sueño determinado por agenda libre de sueño. Siempre a la misma hora	Nivel de evidencia: Consenso
Duración	4 semanas	Nivel de evidencia: Consenso
<i>Síndrome de retraso de fase en adolescentes</i>		
Objetivo	Adelantar DLMO	
Uso de melatonina	Adecuado	Nivel de evidencia: A
Dosificación	1-5 mg	Nivel de evidencia: Consenso
Momento administración	4-6 h previas al sueño de manera progresiva*	Nivel de evidencia: C
Duración	Hasta 4 semanas	Nivel de evidencia: Consenso
<i>Síndrome de piernas inquietas</i>		
Escenario	Dificultad de inicio de sueño en adolescente con SPI	
Objetivo	Disminuir la latencia de sueño	
Uso de melatonina	Inadecuado	Nivel de evidencia: D

DLMO: dim light melatonin onset («inicio de la secreción nocturna de melatonina»); SPI: síndrome de piernas inquietas.

* Empezando 2 h antes del inicio de sueño con la menor dosis eficaz y evaluando clínicamente la evolución.

Síndrome de piernas inquietas

La melatonina no se considera una opción terapéutica en el tratamiento del SPI en niños o adultos; sin embargo, y dado que es más segura que los agonistas de la dopamina, se ha utilizado a veces en niños con SPI, aunque la evidencia es muy débil.

El único estudio que evalúa la eficacia de la administración exógena de melatonina en el tratamiento del SPI en 8 pacientes adultos mostró un empeoramiento de los síntomas^(25,43).

Terapias cognitivo-conductuales

El tratamiento de TS exige una correcta instauración de medidas de higiene de sueño y un enfoque cognitivo-conductual. Este grupo de consenso recomienda el uso sistemático de terapias cognitivo-conductuales en niños y adolescentes con dificultades de inicio de sueño (Tabla III).

Tabla III. Medidas cognitivo-conductuales recomendadas en el manejo del insomnio de inicio en edad pediátrica

Medidas complementarias en las dificultades de inicio de sueño

Medidas de higiene del sueño

Rutinas previas al sueño

Procure que los horarios de acostar y levantar sean lo más regulares posibles

Evite las siestas muy prolongadas y/o que terminen más allá de las 17.00 h

No convierta el sueño en un castigo

Favorezca que el dormitorio del niño sea un lugar agradable, evite castigarlo «a su cuarto»

Medidas ambientales

Favorezca la actividad física y evite que sea a última hora del día

La luz que llega a los ojos durante las mañanas favorece un inicio de sueño más precoz

Una temperatura ambiental en el dormitorio entre 19 y 22°C favorece el sueño

Favorezca un ambiente silencioso

El uso de tecnología (Internet, ordenadores, juegos, móviles, etc.) debe finalizar al menos 1 h antes del inicio de las rutinas del sueño

Alimentación

Separe, al menos media hora, la última toma del momento del inicio del sueño

Evite las bebidas excitantes-estimulantes (colas, té, café, preparados comerciales, vigorizantes, etc.) a partir de mediodía

Los hidratos de carbono y los alimentos ricos en triptófano (leche) favorecen el sueño tomados con moderación

La melatonina, en meta-análisis recientes, se ha mostrado eficaz como herramienta de apoyo a la terapia cognitivo-conductual^(40,42,44,45).

Financiación

La elaboración de este consenso ha sido posible gracias a una beca no condicionada de Humana Spain, S.L.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Didden R, Korzilius H, van Aperlo B, van Overloop C, de Vries M. Sleep problems and daytime problem behaviours in children with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res.* 2002; 46: 537-47.
- Pin G, Cubel M, Martín G, Lluch A, Morell M. Hábitos y problemas con el sueño en la Comunidad Valenciana. Opinión de los propios niños. *An Pediatr (Barc).* 2011; 74: 103-5.
- García Jiménez MA, Salcedo-Aguilar F, Rodríguez Almonahar FM, Redondo-Martínez MP, Monterde-Aznar ML, Marcos-Navarro AI, et al. The prevalence of sleep disorders among adolescents in Cuenca, Spain. *Rev Neurol.* 2004; 39: 18-24.
- Mindell JA, Emslie G, Blumer J, Genel M, Glaze D, Ivanenko A, et al. Pharmacologic management of insomnia in children and adolescents: Consensus statement. *Pediatrics.* 2006; 117: 1223-32.
- Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Plan de Calidad para el SNS del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N.º 2009/8.
- American Sleep Disorders Association. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- Van der Heijden KB, Smits MG, van Someren EJ, Boudewijn Gunning W. Prediction of melatonin efficacy by pretreatment dim light melatonin onset in children with idiopathic chronic sleep onset insomnia. *J Sleep Res.* 2005; 14: 187-94.
- Pin G, Lluch A, Borja F. El pediatra ante los trastornos del sueño. *An Esp Pediatr.* 1999; 50: 247-52.
- Gringas P. When to use drugs to help sleep. *Arch Dis Child.* 2008; 93: 976-81.
- Pelayo R, Yuen K. Pediatric sleep pharmacology. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2012; 21: 861-83.
- Buscemi M, Witmans M. What is the role of melatonin in the management of sleep disorders in children? *Paediatr Child Health.* 2006; 11: 517-9.
- Zawinska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep.* 2009; 61: 383-410.
- Reiter RJ. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev.* 1991; 12: 151-80.
- Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *J Biomed Sci.* 2000; 7: 444-58.
- Rodríguez C, Mayo JC, Saínz RM, Antolín I, Herrera F, Martín V, et al. Regulation of antioxidant enzymes: A significant role for melatonin. *J Pineal Res.* 2004; 36: 1-9.
- Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multi-oscillator system and health: The need for detailed analysis of peripheral melatonin signalling. *J Pineal Res.* 2012; 52: 139-66.
- Wirz-Justice A, Armstrong S. Melatonin: Nature's soporific? *J Sleep Res.* 1996; 5: 137-41.
- Breslow ER, Phillips AJ, Huang JM, Hilaire MA, Klerman EB. A mathematical model of the circadian phase-shifting effects of exogenous melatonin. *J Biol Rhythms.* 2013; 28: 79-89.
- Hollway JA, Aman MG. Pharmacological treatment of sleep disturbance in developmental disabilities: A review of the literature. *Res Dev Disabil.* 2011; 32: 932-62.
- Van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts AC, Korzilius HP, Smits MG. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: An RCT. *Psychopharmacology.* 2010; 212: 379-91.
- De Leersnyder H, Zisapel N, Laudon N. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol.* 2011; 45: 23-6.
- Weishaupt JH, Bartels C, Polking E, Dietrich J, Rohde G, Poeggeler B, et al. Reduced oxidative damage in ALS by high-dose enteral melatonin treatment. *J Pineal Res.* 2006; 41: 313-23.
- Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold L, Hartling L, et al. Melatonin for treatment of sleep disorders. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2004; 108: 1-7.
- Eisermann M, Kaminska A, Berdougou B, Brunet ML. Melatonin: Experience in its use for recording sleep EEG in children and review of the literature. *Neuropediatrics.* 2010; 41: 163-6.
- Van Geijlswijk IM, Korzilius HP, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: A meta-analysis. *Sleep.* 2010; 33: 1605-14.
- Appleton RE, Jones AP, Gamble C, Williamson PR, Wiggs L, Montgomery P, et al. The use of melatonin in children with neurodevelopmental disorders and impaired sleep. *Health Technol Assess.* 2012; 16: i-239.
- Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG. Long term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res.* 2009; 47: 1-7.
- Sheldon SH. Proconvulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet.* 1998; 351: 1254.
- Goldberg-Stern H, Oren H, Peled N, Garly BZ. Effect of melatonin on seizure frequency in intractable epilepsy: A pilot study. *J Child Neurol.* 2012; 27: 1524-8.
- Peled N, Shorer Z, Peled E, Pillar G. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia.* 2001; 42: 1208-10.
- Van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TC, Smits MG. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology (Berl).* 2011; 216: 111-20.
- Nagorny C, Lyssenko V. Tired of diabetes genetics? Circadian rhythms and diabetes: The MTNR1B story? *Curr Diab Rep.* 2012; 12: 667-72.
- Cagnacci A, Arangino S, Renzi A, Paoletti AM, Melis GB, Cagnacci P, et al. Influence of melatonin administration on glucose tolerance and insulin sensitivity of postmenopausal women. *Clin Endocrinol.* 2001; 54: 339-46.
- Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K, et al. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: A randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003; 42: 1286-93.
- Gitto E, Aversa S, Reiter R, Barberi I, Pellegrino S. Update on the use of melatonin.

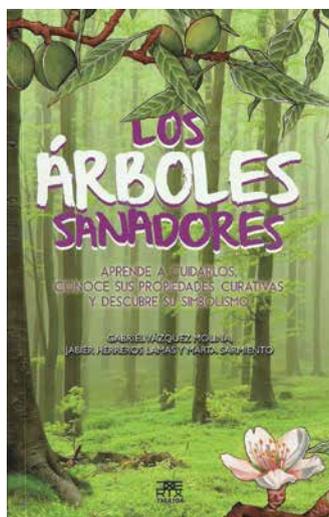
- atonin in pediatrics. *J Pineal Res.* 2010; 50: 21-8.
36. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol.* 2004; 25: 177-95.
 37. Szeinberg A, Borodkin K, Dagan Y. Melatonin treatment in adolescents with delayed sleep phase syndrome. *Clin Pediatr (Phila).* 2006; 45: 809-18.
 38. Gringras P. When to use drugs to help sleep. *Arch Dis Child.* 2008; 93: 976-81.
 39. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: Melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One.* 2013; 8: e63773.
 40. Eckerberg B, Lowden A, Nagai R, Akerstedt T. Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. *Chronobiol Int.* 2012; 29: 1239-48.
 41. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2005; 20: 1151-8.
 42. Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res.* 2009; 47: 1-7.
 43. Whitton S, Dumont M, Petit D, Desautels A, Adam B, Lavigne G, Montplaisir J. Effects of melatonin and bright light administration on motor and sensory symptoms of RLS. *Sleep Med.* 2010; 11: 351-5.
 44. Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: A randomized placebo controlled trial. *J Sleep Res.* 2012; 21: 700-9.
 45. Morgan K, Kucharczyk E, Gregory P. Insomnia: Evidence based approaches to assessment and management. *Clin Med.* 2011; 11: 278-81.



Crítica de libros



Carlos Marina
Pediatra y Médico Puericultor
del Estado



LOS ÁRBOLES SANADORES

Gabriel Vázquez Molina, Javier Herreros Lamas
y Marta Sarmiento

Editorial Txertoa – San Sebastián 2014.

De forma totalmente fortuita e inesperada, llega a nuestro poder este interesante libro que ahora se somete a la consideración de tan peculiar grupo de lectores: médicos pediatras con ejercicio preferente en Atención Primaria. Y ello, ¿por qué? Pues ni más ni menos que por el interés manifiesto del contacto del niño con la naturaleza, la vida al aire libre en general y la inestimable consideración del

bosque y del arbolado, en particular, sobre la salud, el desarrollo y crecimiento del ser humano, sobre todo, durante la llamada “edad pediátrica”: infancia y adolescencia.

“*Los árboles sanadores*” es un original libro que trata, de forma amena y divulgativa, precisamente, de las relaciones entre las personas y los árboles, sus virtudes, los cuidados que requieren y sus indudables beneficios conductuales, alimenticios, medicinales y cosméticos para el ser humano. Sin olvidar lo que los autores destacan como “*fuerza de energía espiritual y sabiduría ancestral*”, a tener muy en cuenta.

Nuestra actual gran preocupación, como pediatras, es el hecho comprobado de las pocas oportunidades que los niños y las familias de hoy en día tienen para conectarse con el medioambiente natural. Así, se habla de un “*trastorno por déficit de naturaleza*”: los niños pasan más tiempo mirando la televisión y con juegos de pantalla y ordenadores, que con actividad física en el exterior. Primer y alarmante resultado de este indeseado sedentarismo: más de un tercio de los niños presentan sobrepeso y obesidad.

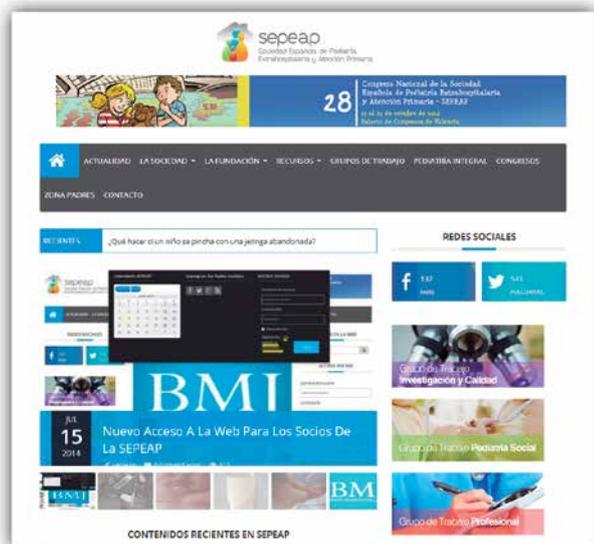
Los beneficios –indudables– de conectarse con la naturaleza son muy bien documentados en este libro y por numerosas publicaciones e investigaciones científicas. Queda muy claro que el estado de salud social, psicológica, académica y física de los niños y adolescentes está muy positivamente influido por el contacto periódico y frecuente con el ambiente exterior: juegos y actividades al aire libre, paseos y excursiones por bosques y zonas de rico arbolado.

Los autores, expertos herbólogos y agricultores ecológicos, nos van detallando las virtudes del árbol, como “gigante generoso” y “vecino imprescindible”, además de purificador imprescindible del aire que respiramos. En el capítulo “*La Escuela del Bosque*”, se describen los cuidados que bosques y árboles requieren; para, en la sección principal “*Árboles que sanan*”, relatar, por riguroso orden alfabético, desde al Abedul al Tilo, las virtudes y propiedades de cada especie a considerar.

El pediatra, profesional responsable de la salud infantil, va a ser, además de lector de este recomendable libro, un convencido de que “*los entornos verdes son un componente esencial de un hábitat humano saludable*”: fundamental para el mejor desarrollo físico y psicosocial del niño y del adolescente.

Visita nuestra web

Director: Dr. Antonio Iofrío



www.sepeap.org

A través de nuestra Web puedes encontrar:

- Información de la Agencia Oficial del Medicamento.
- Criterios del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la valoración de méritos para la fase de selección de Facultativos Especialistas de Área.
- Puedes bajar los CD-ROM de los Congresos Nacionales de la SEPEAP.
- Puedes acceder a los resúmenes de los últimos números de *Pediatría Integral*.
- También puedes acceder a los números anteriores completos de *Pediatría Integral*.
- Información sobre Congresos.
- Informe sobre Premios y Becas.
- Puedes solicitar tu nombre de usuario para acceder a toda la información que te ofrecemos.
- Ofertas de trabajo.
- Carpeta profesional.
- A través de nuestra Web tienes un amplio campo de conexiones.

Nuestra web: www.sepeap.org ¡Te espera!

Pediatría Integral

Volumen XVIII, Número 7

“Ortopedia pediátrica”

1. Dolor de espalda
C. García Fontecha
2. La rodilla en la infancia y adolescencia
J.L. Montón Álvarez, A.L. Sáez Fernández, T. Fernández Rodríguez
3. El pie normal y su patología infantojuvenil más prevalente
J.L. Montón Álvarez
4. Evaluación del niño con cojera
J.A. Hernández
5. Deformidades de la columna vertebral
F. Ardua Aragón, D.C. Noriega González, R. Hernández Ramajo

Temas del próximo número

Volumen XVIII, Número 9

“TDAH”

1. Introducción y etiopatogenia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)
J. Quintero; C. Castaño de la Mota
 2. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Manifestaciones clínicas y evolución. Diagnóstico desde la evidencia científica
M.I. Hidalgo Vicario, L. Sánchez Santos
 3. Plan del tratamiento Multimodal del TDAH. Tratamiento psicoeducativo
P.J. Rodríguez Hernández
 4. Tratamiento farmacológico del TDAH basado en la evidencia
C. Soutullo Esperón, M.J. Álvarez Gómez
 5. Comorbilidad psiquiátrica del TDAH y su tratamiento
A. Hervás Zúñiga
 6. Trastornos del aprendizaje y TDAH. Diagnóstico y tratamiento
S. Aguilera Albés, A. Mosquera Gorostidi, M. Blanco Beregaña
 7. Trastornos del sueño y TDAH. Evaluación y actuación a seguir
G. Pin Arboledas
 8. TDAH: aspectos éticos y legales
P.J. Ruiz Lázaro
- Anexos**
Herramientas de utilidad para evaluar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad
P.J. Rodríguez Hernández, M.I. Hidalgo Vicario

6 y 7 Marzo 2015



IV CURSO DE LA SEMA

Salud Integral en la Adolescencia

Hospital Universitario
La Paz / Madrid



Sociedad Española de Medicina
de la Adolescencia



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Hospital Universitario
La Paz

Comunidad de Madrid