



PERSPECTIVAS

Perspectivas sobre tamizaje molecular en pediatríaKatlin Annyana De La Rosa Poueriet* 

* Unidad de Genética Médica, Instituto ChromoMED.

Recibido: 3 de abril de 2023 / Aceptado: 23 de mayo de 2023 / Publicado: 15 de junio de 2023

© Autor(es) 2023. Artículo publicado con Acceso Abierto.

**Resumen**

Los avances en genética molecular y la reducción del costo ha permitido la implementación del diagnóstico molecular para múltiples enfermedades raras. Estas nuevas herramientas permiten realizar estudios de precisión y dar el tratamiento más óptimo a quienes las padecen. Sin embargo, el diagnóstico a nivel de salud pública en su forma de tamizaje, aunque prometedor para la detección temprana, continúa siendo de difícil implementación en nuestros países por su complejidad y necesidad de la participación multidisciplinaria. Brevemente, presentamos nuestras observaciones de la aplicación del diagnóstico molecular y su implementación en la pediatría enfocada en el tamizaje temprano.

Hoy en día, a medida que el campo de la genética molecular sigue evolucionando rápidamente, existe una brecha cada vez mayor de nuevas herramientas tecnológicas disponibles para el estudio molecular de las enfermedades genéticas, lo que permite el diagnóstico de precisión en un gran número de pacientes en estado crítico, así como en pacientes aún asintomáticos [1-3].

Estas enfermedades son silenciosas, incapacitantes y difíciles de manejar; se convierten en un reto diario que requiere intervención multidisciplinaria por especialistas, los que suelen escasear en áreas de difícil acceso, ya que se encuentran en hospitales de tercer y cuarto nivel. Esto es especialmente cierto en nuestros países Latinoamericanos donde observamos centralización de servicios especializados en las capitales [4,5].

Actualmente no tenemos estadísticas precisas en nuestra región de estas enfermedades, pero está claro que el impacto es cada vez mayor. Hoy en día no nos damos a vasto en la consulta, antes sólo nos quedábamos con un diagnóstico de impresión. Con el importante despegue de la genómica, el mundo ha cambiado, y el diagnóstico preciso en el momento adecuado es el que modifica el manejo y mejora el pronóstico de los pacientes.

Se estima que el número de enfermedades genéticas abarca más de 10,000 afecciones diferentes [6,7], entre las que destacan las variaciones en el número de copias (CNVs), las alteraciones cromosómicas y las alteraciones monogénicas que resultan ser la mayoría. Sin embargo, en más de la mitad de las patologías se desconoce su base genética, lo que significa que en el 50% de las enfermedades no se ha demostrado la relación genotipo-fenotipo, pero en conjunto afectan cerca del 6-8% de la población general, con un estimado mayor de 400 millones de personas en todo el mundo [8,9].

Algunos niños con cuadros clínicos complejos de enfermedades raras son sometidos a una interminable lista de pruebas, lo que se ha denominado "odisea diagnóstica" [10]. El diagnóstico puede tardar hasta 10 años en ser determinado, siendo el grupo de las enfermedades monogénicas las principales debido a su gran heterogeneidad genética. La mayoría de las variantes genéticas identificadas se consideran patogénicas y localizadas en las regiones codificantes e intrónicas adyacentes

Autor corresponsal

Katlin Annyana De La Rosa Poueriet

Email

niltak@hotmail.com

Palabras clave: perspectivas, tamizaje molecular, pediatría.**Aspectos bioéticos:** La autora declara que no existen potenciales conflictos de interés.**Financiamiento:** La autora declara que no hubo financiamiento externo para la confección de este manuscrito.**DOI:** 10.37980/im.journal.ggcl.20232172

de los genes, produciendo cambios en su función, alteraciones proteicas y generando el fenotipo patológico con un patrón de herencia mendeliano (autosómica dominante, autosómico recesivo, dominante y recesivo ligado al cromosoma X, ligado al cromosoma Y, disomía uniparental y trastornos de impronta).

Tanto la reducción de los costos de las técnicas de análisis molecular, como la asociación de las variantes genómicas con la clínica, han permitido la creación de bases de datos y han impulsado la aplicación de la genómica en la práctica clínica pediátrica [11]. A demás, la mayoría de estas enfermedades debutan en la infancia, y hasta en dos tercios de los pacientes los síntomas comienzan antes de los dos años, aunque pueden aparecer en cualquier etapa de la vida, haciendo de su diagnóstico temprano una prioridad.

Existen cerca de 6,000 enfermedades genéticas raras y 300 millones de individuos afectados por estas enfermedades [12]. Se estima que más del 30% son graves y que los niños mueren antes de los cinco años. Más de la mitad de los pacientes afectados por una enfermedad rara a lo largo de su vida presentan déficits motores, intelectuales o sensoriales e incluso dolor crónico fácilmente reconocible.

Implementación del cribado

Hoy en día, estamos más cerca de lograr secuenciación del exoma o genoma completo en todos los recién nacidos críticamente enfermos sospechosos de tener una condición genética subyacente en la unidad de cuidados intensivos neonatales, que presenten síntomas clínicos similares o coincidentes con trastornos metabólicos de detección precoz e incluso en recién nacidos prematuros aparentemente sanos y asintomáticos, lo que se convertiría en la ventaja de un diagnóstico precoz [13]. El estudio genómico de un paciente puede incluir la secuenciación de familiares, debe ser dirigido por la sospecha diagnóstica. Esta se realiza sobre el conjunto de genes que podrían estar relacionados con la enfermedad sospechada, ya sea por datos clínicos o por antecedentes familiares del paciente, así como sobre las enfermedades más frecuentes en ese país. Esta cuidadosa selección de pacientes a estudiar garantiza un excelente cribado, un buen manejo de los recursos, y una mejor comprensión de dicha enfermedad. Con el paso de los años, después de haber sido inalcanzable, se ha producido un descenso significativo en el costo de la secuenciación por base,

lo que garantiza la rentabilidad. Su impacto más importante se observa en los pacientes pediátricos con la reducción de la morbimortalidad en los cuadros clínicos agudos beneficiando así a las familias, y reduciendo el peso económico a los servicios sanitarios.

A pesar de los avances, siempre tendremos una brecha diagnóstica con las enfermedades raras. Aunque estas enfermedades son relativamente frecuentes en pediatría, debido a su complejidad y variabilidad de su presentación clínica, son a menudo infradiagnosticadas o pasadas por alto, algo que pudiera evitarse si todos nuestros pacientes tuvieran acceso al tamiz molecular. Sin embargo, es aquí que comienza el dilema del alto costo de los medicamentos para tratar estas enfermedades, en donde cerca del 10 por ciento de los pacientes diagnosticados cuenta con tratamiento farmacológico [14]. Recordemos que las malformaciones congénitas y las enfermedades genéticas se encuentran entre las principales causas de muerte en pediatría. La disponibilidad del tamizaje molecular sería una gran herramienta para el análisis y diagnóstico temprano de estas enfermedades, permitiendo un tratamiento y apoyo oportuno interdisciplinario y protocolizado que podría mejorar sustancialmente la calidad de vida de nuestros pacientes y sus familiares. Esta realidad se observa tanto en países desarrollados como en países en vía de desarrollo en nuestra región [15].

En conclusión, la medicina genómica y la investigación traslacional son una realidad en nuestra región. Es necesario que continuemos educando en la correcta implementación de esta tecnología, tanto para el beneficio de nuestros pacientes como para el uso más efectivo de los servicios sanitarios con políticas coherentes de tamizaje molecular.

REFERENCIAS

- [1] Necula L, Matei L, Dragu D, Neagu AI, Mambet C, Ne-deianu S, et al. Recent advances in gastric cancer early diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2019 May 7;25(17):2029–44.
- [2] Pashayan N, Antoniou AC, Ivanus U, Esserman LJ, Easton DF, French D, et al. Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Nov;17(11):687–705.

- [3] Pereira SP, Oldfield L, Ney A, Hart PA, Keane MG, Pandol SJ, et al. Early detection of pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;5(7):698–710.
- [4] Obach, A, et. al. Conocimiento, acceso y uso del sistema de salud en adolescentes migrantes en Chile: resultados de un estudio exploratorio. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2020;dic.(44). Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/phr-53157>
- [5] Noriega LM, et. al. Formación de especialistas en Latinoamérica. Rol de las universidades chilenas / Training of specialists in Latin America: role of Chilean universities. *Educ Med*. 2018 Jul;19(supl. 1):25–30.
- [6] OMIM. OMIM Entry Statistics [Internet]. Johns Hopkins University; 2023. Internet: <https://www.omim.org/statistics/entry>
- [7] NCMI-NIH. ClinVar submissions [Internet]. National Library of Medicine; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/submitters/>
- [8] Md. SSG, Diego-Álvarez D, Buades C, Romera-López A, Pérez-Cabornero L, Valero-Hervás D, et al. Diagnóstico molecular de enfermedades genéticas: del diagnóstico genético al diagnóstico genómico con la secuenciación masiva. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2015 Jul;26(4):458–69.
- [9] González-Lamuño D, García Fuentes M. Enfermedades de base genética. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2008;31(supl.2). Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400008
- [10] “Raras pero no invisibles”: ¿Por qué son importantes las enfermedades poco frecuentes y qué podemos hacer al respecto? *Rev Chil Enferm Respir*. 2017;33:9–11.
- [11] Ishida C, Zubair M, Gupta V. Molecular Genetics Testing. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560712/>
- [12] Lee CE, Singleton KS, Wallin M, Faundez V. Rare Genetic Diseases: Nature’s Experiments on Human Development. *iScience*. 2020 May;23(5):101123.
- [13] Pampols Ros T, et. al. Cribado neonatal genómico. Perspectiva de la Comisión de ética de la Asociación Española de Genética Humana. *Rev Esp Salud Pública* [Internet]. 2022 Ene;96. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-211233>
- [14] Dra. FCM. Las enfermedades Raras. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2015 Jul;26(4):425–31.
- [15] Therrell BL, Padilla CD. Newborn screening in the developing countries: *Curr Opin Pediatr*. 2018 Dec;30(6):734–9.