

GENÉTICA Y PEDIATRÍA: EL NIÑO CON ENFERMEDAD RARA



**Alberto Ricardo Resabala Lavayen
Alexandra Verónica Brenner Peralta
Fergie Paulette Márquez Fernández
Camila Soraya González Tello
Diana Estefanía Carrion Figueroa**

Genética y Pediatría: El Niño con Enfermedad Rara

Principios de genética clínica para el pediatra

Alberto Ricardo Resabala Lavayen

Definición

La genética clínica es la especialidad médica que se encarga del diagnóstico, manejo, y asesoramiento de individuos y familias con enfermedades de origen genético o con riesgo de padecerlas. Para el pediatra, esta disciplina es una herramienta fundamental, ya que un gran número de patologías pediátricas, desde el período neonatal hasta la adolescencia, tienen una base genética. Estas pueden manifestarse como anomalías congénitas, discapacidades intelectuales, trastornos del metabolismo, enfermedades neurodegenerativas o una mayor susceptibilidad a enfermedades comunes como el cáncer o las

cardiopatías. El rol del pediatra es clave para la sospecha inicial, la derivación oportuna al genetista y el manejo integral del paciente en un entorno multidisciplinario.

Epidemiología

Globalmente, se estima que entre el 3% y el 7% de la población mundial padece alguna de las más de 6,000 enfermedades raras identificadas, de las cuales aproximadamente el 80% son de origen genético y el 50% debutan en la infancia. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las anomalías congénitas afectan a 1 de cada 33 recién nacidos y causan más de 3.2 millones de discapacidades al año.

En Ecuador, aunque no existe un registro nacional unificado y sistemático de enfermedades genéticas, los datos disponibles son limitados. Un estudio realizado en Quito en 2022 sobre la prevalencia de anomalías congénitas reportó una tasa de 16.8 por cada 1,000 nacidos vivos, siendo las más frecuentes las cardiopatías congénitas y los defectos del tubo neural. La prevalencia de síndromes específicos como el Síndrome de Down (Trisomía 21) se estima en alrededor de 1 por cada 550 nacidos vivos en el país, una de las tasas más altas de la región. La falta de datos epidemiológicos robustos subraya la necesidad de implementar sistemas de vigilancia para comprender mejor el impacto de estas patologías en la población pediátrica ecuatoriana.

Fisiopatología

Las enfermedades genéticas se originan por alteraciones en el material genético (ADN). La fisiopatología varía según el tipo de alteración:

- **Monogénicas:** Resultan de mutaciones en un único gen. Se clasifican según su patrón de herencia:
 - **Autosómica dominante:** Un solo alelo mutado es suficiente para expresar la enfermedad (ej. Acondroplasia, Síndrome de Marfan).
 - **Autosómica recesiva:** Se requieren dos alelos mutados. Los portadores son asintomáticos (ej. Fibrosis Quística, Fenilcetonuria).
 - **Ligada al cromosoma X:** La mutación se encuentra en el cromosoma X. Afecta

predominantemente a varones (ej. Distrofia Muscular de Duchenne, Hemofilia A).

- **Cromosómicas:** Implican un cambio en el número o la estructura de los cromosomas.
 - **Numéricas (Aneuploidías):** Presencia de cromosomas de más o de menos (ej. Trisomía 21, Síndrome de Turner).
 - **Estructurales:** Reorganizaciones como delecciones, duplicaciones o translocaciones (ej. Síndrome de Cri-du-chat por delección en 5p).
- **Multifactoriales o Complejas:** Son el resultado de la interacción entre múltiples factores genéticos de susceptibilidad y factores ambientales. Incluyen muchas de las

malformaciones congénitas más comunes (ej. labio y paladar hendido, cardiopatías congénitas) y enfermedades del adulto con inicio pediátrico (ej. diabetes tipo 1, asma).

- **Mitocondriales:** Causadas por mutaciones en el ADN mitocondrial, que se hereda exclusivamente por vía materna. Afectan principalmente a órganos con alta demanda energética como el cerebro y los músculos (ej. Neuropatía óptica hereditaria de Leber).

Cuadro Clínico: ¿Cuándo sospechar una enfermedad genética?

El pediatra debe mantener un alto índice de sospecha ante una constelación de signos y síntomas que no se ajustan a una patología común. Las "banderas rojas"

🚩 que deben alertar sobre una posible condición genética incluyen:

- **Anomalías congénitas mayores o menores múltiples:** La presencia de dos o más anomalías mayores o tres o más anomalías menores sugiere fuertemente un síndrome genético subyacente.
- **Dismorfias faciales:** Características faciales inusuales (ej. epicanto, puente nasal deprimido, micrognatia, orejas de implantación baja).
- **Retraso global del desarrollo o discapacidad intelectual:** Es una de las indicaciones más frecuentes para una evaluación genética.
- **Trastornos del crecimiento:** Talla baja o alta inexplicada, macro o microcefalia.

- **Regresión del desarrollo:** Pérdida de habilidades previamente adquiridas, sugestiva de enfermedades metabólicas o neurodegenerativas.
- **Hipotonía o tono muscular anormal** en el período neonatal o lactancia.
- **Ambigüedad genital** o desarrollo sexual atípico.
- **Antecedentes familiares:** Consanguinidad, múltiples abortos espontáneos, muertes neonatales inexplicadas o familiares con diagnósticos similares.

Tabla 1: Signos de Alerta para Enfermedades Genéticas en Pediatría

Dominio Clínico	Signos de Alerta	Posibles Ejemplos
Crecimiento	Talla baja desproporcionada, macrocefalia, crecimiento asimétrico	Acondroplasia, Síndrome de Sotos
Neurológico	Hipotonía neonatal, convulsiones refractarias, regresión psicomotora	Atrofia muscular espinal, Síndrome de Rett
Dismorfología	Múltiples anomalías menores, rasgos faciales distintivos	Síndrome de Down, Síndrome de Noonan
Metabólico	Vómitos cíclicos, letargia, olor peculiar en la orina, hipoglucemia	Enfermedades de la beta-oxidación, Acidurias orgánicas
Antecedentes	Consanguinidad parental, historia familiar de enfermedad genética	Enfermedades autosómicas recesivas

Fuente: Adaptado de Schaefer GB, Thompson JN. *Medical Genetics: An Integrated Approach*. 2018.

Diagnóstico

El proceso diagnóstico en genética clínica es un camino estructurado que comienza con una anamnesis detallada y un examen físico minucioso.

- 1. Historia Clínica y Árbol Genealógico:** La elaboración de un árbol genealógico de al menos tres generaciones es fundamental. Permite identificar patrones de herencia, consanguinidad y otros familiares afectados.
- 2. Examen Físico Completo:** Búsqueda sistemática de dismorfias, medición de proporciones corporales y evaluación neurológica y del desarrollo.
- 3. Estudios de Laboratorio y Gabinete:**

-
- **Cariotipo:** Es el estudio de primera línea ante la sospecha de una anomalía cromosómica numérica o estructural grande (ej. Síndrome de Down).
 - **Hibridación In situ Fluorescente (FISH):** Detecta microdelecciones o microduplicaciones específicas (ej. Síndrome de DiGeorge/22q11.2).
 - **Array de Hibridación Genómica Comparada (aCGH o Microarray):** Es actualmente el estudio de elección para pacientes con discapacidad intelectual o anomalías congénitas múltiples de causa no clara. Detecta ganancias y pérdidas de material genético (variantes de número de copia o CNVs) con una resolución mucho mayor que el cariotipo.
 - **Estudios Moleculares:**
 - **Secuenciación de un gen único (Sanger):** Cuando la sospecha clínica apunta a una enfermedad monogénica específica.
 - **Paneles de genes:** Secuenciación simultánea de múltiples genes asociados a un fenotipo concreto (ej. panel de epilepsia, panel de miocardiopatías).
 - **Secuenciación del Exoma Completo (WES) y Genoma Completo (WGS):** Se utilizan en odiseas diagnósticas cuando los estudios previos no han sido concluyentes. Analizan todas las

regiones codificantes (exoma) o el genoma completo, respectivamente.

Tratamiento y Manejo

El manejo de los pacientes con enfermedades genéticas es crónico, multidisciplinario y centrado en la familia. Si bien muchas condiciones genéticas no tienen una cura definitiva, el tratamiento se enfoca en:

- **Manejo de síntomas y complicaciones:** Cirugías correctivas para malformaciones (ej. cardiopatías), terapias de rehabilitación (física, ocupacional, del lenguaje), manejo farmacológico de convulsiones o comorbilidades.
- **Terapias específicas (cuando disponibles):**

- **Terapia de reemplazo enzimático (TRE):** Para enfermedades de depósito lisosomal como la Enfermedad de Gaucher o Pompe.
- **Modificación dietética:** Restricción de fenilalanina en la fenilcetonuria.
- **Terapias génicas y moleculares emergentes:** Moduladores de la proteína CFTR en fibrosis quística o terapias con oligonucleótidos antisentido en la Atrofia Muscular Espinal.
- **Asesoramiento genético:** Proceso de comunicación que informa al individuo y/o la familia sobre la naturaleza de la enfermedad, el patrón de herencia, los riesgos de recurrencia y

las opciones reproductivas disponibles. Es un pilar fundamental del manejo.

Pronóstico

El pronóstico es extremadamente variable y depende de la enfermedad específica. Algunas condiciones, como ciertas dismorfias aisladas, pueden tener un pronóstico excelente. Otras, como las trisomías 13 o 18, suelen tener una esperanza de vida muy limitada. Para muchas enfermedades crónicas, como la fibrosis quística o la distrofia muscular de Duchenne, los avances en el manejo multidisciplinario han mejorado significativamente la calidad y la esperanza de vida en las últimas décadas. Es crucial ofrecer a las familias una perspectiva realista pero esperanzadora, centrada en maximizar el potencial del niño.

Recomendaciones para el Pediatra

- 1. Mantener un alto índice de sospecha:** No subestimar la presencia de dismorfias menores o retrasos leves del desarrollo.
- 2. Documentar exhaustivamente:** Realizar mediciones antropométricas precisas y tomar fotografías clínicas (con consentimiento informado) puede ser de gran ayuda para el genetista.
- 3. Conocer las indicaciones de derivación:** Derivar oportunamente a un servicio de genética clínica ante cualquiera de las "banderas rojas" mencionadas.
- 4. Utilizar recursos en línea:** Herramientas como OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) y Orphanet son bases de datos valiosas para la consulta de enfermedades genéticas.

5. Brindar apoyo y ser un aliado de la familia:

El pediatra es a menudo el médico de cabecera y el coordinador del cuidado. Acompañar a la familia durante la "odisea diagnóstica" es fundamental.

6. Promover el asesoramiento genético:

Asegurarse de que la familia reciba información clara sobre el diagnóstico, pronóstico y riesgo de recurrencia.

Bibliografía

1. Haski-Leventhal O, Gancz-Kedar L, Ben-Sira L, et al. The contribution of whole exome sequencing to the diagnosis of fetal anomalies. *Prenat Diagn.* 2022;42(10):1245-1253.
2. Korf BR, Irons M. Clinical Genetics and Genomics in Pediatrics. *Pediatr Rev.* 2021;42(11):589-601.
3. Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, et al. Prenatal exome sequencing for fetuses with structural abnormalities: the PAGE study. *Lancet.* 2019;393(10173):747-757.
4. Malaver-Moncayo LF, Rojas-Serrano J, Guzman-Hurtado C, et al. Prevalencia y caracterización de anomalías congénitas en una unidad de tercer nivel en Quito, Ecuador. *Rev Ecuad Pediatr.* 2022;23(1):1-8.
5. 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.* 2020;86(5):749-764.
6. Rego S, Candeias C, Vilarinho L. Overview of Inborn Errors of Metabolism in Pediatric Clinical Practice. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5386.
 7. Schaefer GB, Thompson JN. *Medical Genetics: An Integrated Approach*. McGraw-Hill Education; 2018. [Nota: Aunque es de 2018, se incluye por ser un texto de referencia fundamental y su contenido sigue vigente en principios básicos].
 8. Shickh S, Vanstone M, H-Donkers G, et al. "It's a huge piece of the puzzle": A qualitative study of the meaning of a diagnosis for parents of children with rare genetic diseases. *Am J Med Genet A.* 2021;185(7):2068-2077.
 9. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 8th ed. Jones KL, Jones MC, del Campo M, eds. Elsevier; 2021.
 10. Vissers LELM, van der Veken LT, Stouffs K, et al. A workflow for updated diagnostics in individuals with unsolved developmental disorders. *Genet Med.* 2021;23(10):1857-1865.

Técnicas de diagnóstico genético en la práctica pediátrica

Alexandra Verónica Brenner Peralta

Definición

El diagnóstico genético en pediatría es el proceso mediante el cual se utilizan técnicas de laboratorio para analizar el material genético (ADN, cromosomas) de un niño con el fin de identificar la etiología subyacente de una enfermedad. A diferencia de otras pruebas diagnósticas, los resultados de un estudio genético no solo impactan al paciente, sino que a menudo tienen implicaciones para toda la familia. El objetivo principal es pasar de una descripción fenotípica (los signos y síntomas del niño) a una confirmación genotípica precisa. Este diagnóstico es fundamental para establecer un pronóstico, guiar el

manejo clínico, proporcionar un asesoramiento genético adecuado y, en algunos casos, ofrecer terapias dirigidas.

Uso Clínico y Rendimiento Diagnóstico (Epidemiología)

La prevalencia de las enfermedades genéticas pediátricas es significativa; se estima que al menos del 5% al 7% de las hospitalizaciones pediátricas están relacionadas con una condición genética subyacente. El rendimiento diagnóstico (RD), o la capacidad de una prueba para identificar una causa, varía ampliamente según la técnica utilizada y la población de pacientes seleccionada.

A nivel internacional, los datos son robustos. Para niños con retraso del desarrollo global o discapacidad intelectual, las guías actuales recomiendan un enfoque escalonado:

- **Análisis de Microarray Cromosómico (CMA):** Ofrece un rendimiento diagnóstico de aproximadamente **15-20%** en esta población, superando con creces al cariotipo convencional.
- **Secuenciación del Exoma Completo (WES):** Utilizado como prueba de segunda o, cada vez más, de primera línea, el WES tiene un RD que oscila entre el **25% y el 50%**, dependiendo de la complejidad del fenotipo y de si se analiza en formato "trío" (paciente y ambos padres).

En Ecuador, no existen registros epidemiológicos centralizados sobre el uso y rendimiento de las

técnicas genómicas avanzadas. La capacidad diagnóstica se ha concentrado históricamente en la citogenética (cariotipo). Sin embargo, la implementación de laboratorios de citogenética por parte del Ministerio de Salud Pública y la creciente disponibilidad de pruebas moleculares a través de laboratorios privados están ampliando el acceso. La normativa nacional, como el "Reglamento para uso del material genético humano", busca asegurar la pertinencia, calidad y equidad en el acceso a estas pruebas, siempre acompañadas de asesoría genética competente. A falta de datos locales, la práctica clínica se guía en gran medida por las recomendaciones y estadísticas de consorcios internacionales.

Principios Fundamentales y Descripción de las Técnicas

La elección de la prueba genética adecuada depende de la sospecha clínica. Las técnicas se pueden clasificar por la "resolución" con la que examinan el genoma.

1. Citogenética Convencional (Baja Resolución)

- **Técnica: Cariotipo con bandeo G.** Consiste en el cultivo de células (generalmente linfocitos de sangre periférica) que se detienen en metafase. Los cromosomas se tiñen, se fotografían y se ordenan por tamaño, posición del centrómero y patrón de bandas.
- **Aplicación:** Es la prueba de elección para detectar **anomalías cromosómicas numéricas** (ej. Trisomía 21, Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter) y **grandes reordenamientos estructurales** (ej.

translocaciones, grandes delecciones o duplicaciones).

- **Limitaciones:** No puede detectar cambios en el ADN menores a 5-10 megabases (Mb). Requiere células en división y su resolución es baja en comparación con técnicas modernas.

2. Citogenética Molecular (Resolución Intermedia)

- **Técnica: Hibridación In Situ Fluorescente (FISH).** Utiliza sondas de ADN marcadas con fluorocromos que se unen a una secuencia específica del cromosoma. Permite visualizar la presencia, ausencia o localización de un gen o región cromosómica particular.
- **Aplicación:** Ideal para la detección rápida de aneuploidías específicas (sondas para los cromosomas 13, 18, 21, X, Y) y para confirmar

síndromes de microdelección/microduplicación cuando la sospecha clínica es alta (ej. delección 22q11.2 en el Síndrome de DiGeorge).

- **Limitaciones:** Es una prueba dirigida; solo analiza las regiones para las que se diseñó la sonda. No es una herramienta de cribado genómico.

3. Genómica de Alta Resolución

- **Técnica:** Análisis de Microarray Cromosómico (CMA), también conocido como hibridación genómica comparada (aCGH). Compara el ADN del paciente con un ADN de referencia para detectar, con alta resolución, ganancias (duplicaciones) o pérdidas (deleciones) de material genético a lo largo de todo el genoma.

Estas alteraciones se conocen como Variantes en el Número de Copias (CNVs).

- **Aplicación:** Es la prueba de primera línea recomendada en la evaluación de niños con trastornos del neurodesarrollo (retraso psicomotor, discapacidad intelectual, autismo) y/o anomalías congénitas múltiples de causa no aclarada.
- **Limitaciones:** No detecta reordenamientos equilibrados (ej. translocaciones o inversiones balanceadas), mutaciones puntuales o mosaicismos de bajo grado.

4. Diagnóstico Molecular (Máxima Resolución)

- **Técnica:** Secuenciación de Nueva Generación (NGS). Permite leer millones de fragmentos de

ADN de forma simultánea. Se aplica de varias formas:

- **Paneles de Genes:** Se secuencian simultáneamente un grupo de genes seleccionados que se sabe están asociados a un fenotipo específico (ej., panel de epilepsias, panel de miocardiopatías). Es costo-efectivo cuando la sospecha clínica está bien definida.
- **Secuenciación del Exoma Completo (WES):** Analiza las regiones codificantes de la mayoría de los genes (~20,000), conocidas como exoma, que albergan ~85% de las mutaciones causantes de enfermedad conocidas. Es la herramienta principal para "odiseas diagnósticas" donde el fenotipo es complejo o atípico.
- **Secuenciación del Genoma Completo (WGS):** Secuencian la totalidad del genoma, incluyendo regiones no codificantes (intrones). Su capacidad para detectar variantes estructurales y variantes en regiones reguladoras supera al WES, y se perfila como la técnica del futuro.
- **Técnica de Confirmación: La Secuenciación tipo Sanger** sigue siendo el "estándar de oro" para confirmar variantes específicas encontradas por NGS o para analizar un solo gen cuando la sospecha de una enfermedad monogénica es muy alta.

Tabla 1 (Versión Condensada). Comparativa de Técnicas de Diagnóstico Genético

Técnica	Detecta Principalmente	Indicación Pediátrica Clave	Rendimiento (TND*)
Cariotipo	Aneuploidías, grandes reordenamientos	Síndromes cromosómicos clásicos (Down, Turner)	~3%
FISH	Microdelecciones /duplicaciones conocidas	Confirmación rápida de síndromes específicos	N/A (Dirigido)
CMA	Ganancias y pérdidas de ADN (CNVs)	1 ^a línea en TND y/o anomalías congénitas	15-20%
NGS (Exoma)	Mutaciones puntuales, pequeñas inserciones/deleciones	Pacientes sin diagnóstico tras CMA; fenotipos complejos	25-50%

TND: Trastornos del Neurodesarrollo. Los rendimientos son aproximados. Fuente: Elaboración propia a partir de Miller DT, et al. Am J Hum Genet. 2020 y Arberas C. Medicina (B Aires). 2024.

Del Diagnóstico al Manejo: Implicaciones Clínicas

Obtener un diagnóstico genético tiene profundas implicaciones:

- **Fin de la "Odisea Diagnóstica":** Proporciona una respuesta a las familias, reduciendo la ansiedad y la necesidad de realizar múltiples pruebas invasivas y costosas.
- **Manejo Clínico Dirigido:** Permite anticipar comorbilidades. Por ejemplo, en un niño diagnosticado con Síndrome de delección 22q11.2, se debe realizar un cribado activo de hipocalcemia, cardiopatía e inmunodeficiencia.

-
- **Asesoramiento Genético:** Es un componente no negociable del proceso. El asesoramiento post-prueba debe explicar el resultado en términos comprensibles, discutir el pronóstico, el patrón de herencia y el riesgo de recurrencia para futuros embarazos.
 - **Acceso a Terapias y Ensayos Clínicos:** Un diagnóstico molecular preciso es a menudo un requisito para acceder a terapias dirigidas (ej. moduladores de CFTR en fibrosis quística) o para participar en ensayos clínicos.
 - **Manejo de Variantes de Significado Incierto (VUS):** Un desafío común en la era de la NGS es la identificación de una VUS, una variante genética cuya asociación con la enfermedad aún no está clara. Estas no deben ser utilizadas para la toma de decisiones

clínicas, pero sí requieren un seguimiento periódico para su posible reclasificación a medida que emerge nueva evidencia científica.

Recomendaciones para el Pediatra

1. **Identificar las "Banderas Rojas":** Sospechar una condición genética ante la presencia de anomalías congénitas múltiples, dismorfias faciales, retraso del desarrollo, regresión de hitos o una historia familiar significativa.
2. **Iniciar el Estudio de Forma Lógica:** Para un niño con trastorno del neurodesarrollo sin un síndrome reconocible, el CMA es el primer paso. Si el CMA es normal, considerar la derivación para evaluación por WES.
3. **Realizar una Anamnesis Familiar Detallada:** Construir un árbol genealógico de

tres generaciones es una herramienta de bajo costo y alto rendimiento.

- 4. Acompañar el Proceso de Asesoramiento:**
Asegurarse de que la familia reciba asesoramiento genético antes y después de la prueba para entender sus alcances, limitaciones y posibles resultados.
- 5. No Desestimar un Resultado "Normal":** Un resultado negativo en una prueba no descarta una causa genética. Puede significar que la técnica utilizada no era la adecuada para detectar la alteración subyacente. La reevaluación periódica es clave.

Bibliografía

1. Arberas C. Pruebas genéticas en enfermedades neurológicas: guía práctica. *Medicina (B Aires)*. 2024;84(Supl. 1):21-25.
2. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, et al. Diagnostic utility of rapid whole-genome sequencing in critically ill infants and children: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2022;176(11):e223296.
3. Di Resta C, Galbiati S, Carrera P, Ferrari M. Next-generation sequencing approach for the diagnosis of human diseases: open challenges and new opportunities. *EJIFCC*. 2021;32(1):35-47.
4. Ganapathi M, Arnold C, McRae J, et al. A prospective evaluation of the utility of whole-genome sequencing for the diagnostic

-
- assessment of genetic disorders. *Genet Med.* 2021;23(8):1515-1522.
5. Hortensia S, S-Quintana A, P-Cerdá C, et al. Genetic counselling in the era of next generation sequencing. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2025;S2341-2879(24)00304-1.
 6. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Reglamento para el uso del material genético humano, sus derivados y biobancos con fines de investigación y diagnóstico en salud. Acuerdo Ministerial No. 00003530. Registro Oficial 90 de 26-sep-2013.
 7. Miyake N, Matsumoto N. Application of next-generation sequencing for the study of pediatric disorders. *Hum Mol Genet*. 2021;30(R1):R59-R68.
 8. Moeschler JB, Shevell M; Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics*. 2024;153(1):e2023065626.
 9. Srivastava S, Love-Nichols J, Dies KA, et al. Meta-analysis of clinical diagnostic sequencing reveals a high prevalence of de novo variants in developmental and epileptic encephalopathies. *PLoS Genet*. 2019;15(11):e1008415.
 10. Vissers LELM, van der Veken LT, Stouffs K, et al. A workflow for updated diagnostics in individuals with unsolved developmental disorders. *Genet Med*. 2021;23(10):1857-1865.

Consejería genética en pediatría: comunicación y toma de decisiones

Ferggie Paulette Márquez Fernández

Definición

La consejería genética en pediatría es un proceso de comunicación dinámico y educativo que aborda los problemas humanos asociados con la aparición, o el riesgo de aparición, de una enfermedad de origen genético en un paciente pediátrico y su familia. Este proceso va más allá de la simple transmisión de información; su objetivo es facilitar la comprensión de los aspectos médicos, genéticos, y psicosociales de la condición. La meta fundamental es empoderar a los padres o tutores para que tomen decisiones informadas, autónomas y coherentes con sus propios valores, creencias y circunstancias familiares,

promoviendo al mismo tiempo la adaptación y el bienestar del niño y su familia a la condición genética. Se centra en una comunicación empática, el apoyo psicológico y la toma de decisiones compartida entre el equipo de salud y la familia.

Epidemiología

La carga de las enfermedades genéticas en la población pediátrica es significativa. A nivel mundial, se estima que entre el 3% y el 7% de los recién nacidos presentan alguna anomalía congénita, muchas de las cuales tienen una base genética.

En Ecuador, los datos sobre la prevalencia de enfermedades genéticas específicas son limitados, pero estudios recientes han comenzado a delinear el panorama. Un estudio realizado en un hospital de referencia nacional entre 2021 y 2023 sobre 26,236 recién nacidos, reportó que el 11.7% (3,075) fueron diagnosticados con alguna anomalía congénita. De estas, las más frecuentes fueron las del sistema nervioso (25.6%), cardiorrespiratorias (21.1%) y musculoesqueléticas (16.1%). Las anomalías cromosómicas representaron el 8.1% del total de anomalías congénitas, con una prevalencia del 0.9% en el total de recién nacidos estudiados (1).

Dentro de las anomalías cromosómicas, el Síndrome de Down es la más frecuente. Estudios citogenéticos en población ecuatoriana han mostrado que el Síndrome de Down (Trisomía 21) representa

aproximadamente el 80.58% de las anomalías cromosómicas numéricas, seguido por el Síndrome de Turner con un 15.83% (2).

Las enfermedades raras, de las cuales el 80% son de origen genético, afectan a un estimado de más de un millón de ecuatorianos, aunque el subregistro sigue siendo un desafío importante (3). Estas cifras, comparables con las de Norteamérica y Europa, subrayan la necesidad de servicios de consejería genética accesibles y de alta calidad en el sistema de salud ecuatoriano.

Fisiopatología

La base de las condiciones abordadas en la consejería genética pediátrica radica en alteraciones del material genético. Estas pueden clasificarse en:

-
- **Anomalías Cromosómicas:** Implican un número anormal de cromosomas (aneuploidías, como la Trisomía 21 que causa el Síndrome de Down) o alteraciones en la estructura de uno o más cromosomas (deleciones, duplicaciones, translocaciones). Estas alteraciones suelen afectar a múltiples genes y, por ende, a diversos sistemas del organismo.
 - **Trastornos Monogénicos:** Son causados por mutaciones en un único gen. Se heredan siguiendo patrones mendelianos (autosómico dominante, autosómico recesivo, ligado al cromosoma X). Ejemplos incluyen la fibrosis quística, la distrofia muscular de Duchenne y la fenilcetonuria. La alteración de un solo gen lleva a la producción de una proteína anómala o a su ausencia, desencadenando una cascada de eventos patológicos.
 - **Herencia Multifactorial:** Resulta de la interacción compleja entre múltiples genes y factores ambientales. La mayoría de las anomalías congénitas aisladas, como el labio y paladar hendido o las cardiopatías congénitas, pertenecen a esta categoría.
 - **Alteraciones en el ADN Mitocondrial:** Son causadas por mutaciones en el ADN de las mitocondrias, que se hereda exclusivamente por vía materna.

Comprender la fisiopatología subyacente es crucial para el asesor genético, ya que permite explicar el mecanismo de la enfermedad, su historia natural, el

riesgo de recurrencia en futuros embarazos y las posibles dianas terapéuticas.

Cuadro Clínico

La presentación clínica de las enfermedades genéticas en pediatría es extraordinariamente heterogénea. El motivo de consulta puede variar desde la detección de una anomalía en un ultrasonido prenatal hasta la preocupación por un retraso en el desarrollo, dismorfias faciales, crisis convulsivas o un deterioro neurológico progresivo.

El proceso de consejería genética se inicia con la construcción de una historia clínica detallada y un árbol genealógico de al menos tres generaciones. Los elementos clave a evaluar incluyen:

- **Historia Prenatal y Perinatal:** Exposición a teratógenos, hallazgos ecográficos, complicaciones del parto.
- **Examen Físico Completo:** Búsqueda de rasgos dismórficos mayores y menores, que en conjunto pueden configurar un síndrome reconocible.
- **Evaluación del Desarrollo:** Valoración del desarrollo psicomotor, del lenguaje y social.
- **Antecedentes Familiares:** Consanguinidad, abortos recurrentes, muertes infantiles inexplicadas o familiares con condiciones similares.

El "cuadro clínico" en la consejería genética no solo abarca los signos y síntomas del paciente, sino también las dudas, miedos, sentimientos de culpa y

expectativas de la familia. La comunicación debe adaptarse a la etapa del duelo en la que se encuentren los padres (negación, ira, negociación, depresión, aceptación).

Diagnóstico

El diagnóstico en el contexto de la consejería genética es un proceso multifásico que integra la evaluación clínica con pruebas de laboratorio especializadas. El objetivo es llegar a un diagnóstico etiológico preciso, lo cual es fundamental para el manejo, pronóstico y cálculo del riesgo de recurrencia.

1. Evaluación Clínica y Dismorfológica:

Realizada por un médico genetista, es la piedra angular del proceso diagnóstico.

2. Pruebas Citogenéticas:

- **Cariotipo:** Analiza el número y la estructura de los cromosomas. Es el estándar de oro para el diagnóstico de aneuploidías (ej. Síndrome de Down, Turner, Klinefelter).
- **Hibridación In situ Fluorescente (FISH):** Detecta microdelecciones o microduplicaciones cromosómicas específicas que no son visibles en el cariotipo (ej. Síndrome de Williams, Síndrome de DiGeorge).

3. Pruebas Moleculares:

- **Microarrays Cromosómicos (Array-CGH):** Permite analizar el genoma completo en busca de ganancias o pérdidas de material genético

(variantes en el número de copias o CNVs) con una resolución mucho mayor que el cariotipo.

- **Secuenciación de un Gen Específico:**
Se utiliza cuando la sospecha clínica de un trastorno monogénico es alta.
- **Paneles de Genes:** Analizan simultáneamente múltiples genes asociados a un fenotipo específico (ej., paneles para discapacidad intelectual, epilepsia).
- **Secuenciación del Exoma Completo (WES) o Genoma Completo (WGS):**
Se emplean en casos complejos sin un diagnóstico claro tras las pruebas iniciales, analizando las regiones

codificantes de todos los genes o el genoma entero, respectivamente.

La comunicación de los resultados es una etapa crítica. Se debe explicar el significado del resultado (positivo, negativo, o de significado incierto -VUS-), sus implicaciones para el niño y la familia, y las opciones reproductivas futuras.

Tratamiento

Si bien muchas enfermedades genéticas no tienen una cura definitiva, el manejo se enfoca en mejorar la calidad de vida, prevenir complicaciones y maximizar el potencial del niño. El tratamiento es eminentemente multidisciplinario y debe ser coordinado por el pediatra o el médico genetista. Las estrategias de manejo incluyen:

-
- **Manejo Médico Sintomático:** Tratamiento de las comorbilidades asociadas, como cardiopatías, hipoacusia, problemas visuales o crisis convulsivas.
 - **Terapias de Rehabilitación:** Terapia física, ocupacional, del lenguaje y de integración sensorial para promover el desarrollo y la autonomía.
 - **Intervenciones Nutricionales:** Dietas especiales son la base del tratamiento para muchos errores innatos del metabolismo, como la fenilcetonuria.
 - **Terapias Específicas:**
 - **Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE):** Para algunas enfermedades de depósito lisosomal como la enfermedad de Gaucher o Pompe.
 - **Terapia Génica:** Un campo en rápida evolución que busca corregir el defecto genético subyacente. Ya existen terapias aprobadas para condiciones como la atrofia muscular espinal (AME).
 - **Nuevas Moléculas y Fármacos:** Desarrollo de medicamentos que actúan sobre vías metabólicas específicas alteradas.
 - **Apoyo Psicosocial y Educativo:** Es fundamental para la familia y el paciente, ayudándoles a navegar los desafíos emocionales, sociales y logísticos de vivir con una condición genética.

Pronóstico de los Pacientes

El pronóstico es extremadamente variable y depende de la condición específica, su severidad y la presencia de comorbilidades. Para algunas condiciones, como las trisomías 13 o 18, la esperanza de vida es muy limitada. En otras, como el Síndrome de Down, los avances en el manejo médico han incrementado drásticamente la esperanza y la calidad de vida.

Es crucial comunicar el pronóstico con honestidad y sensibilidad, evitando tanto el falsas esperanzas como el fatalismo. Se debe enfatizar lo que sí se puede hacer para mejorar la calidad de vida y el bienestar del niño. La información pronóstica debe ser presentada como un espectro de posibilidades y no como una certeza absoluta, reconociendo la variabilidad individual.

Recomendaciones

1. Comunicación Centrada en la Familia:

Reconocer a los padres como los expertos en su hijo. Utilizar un lenguaje claro, sencillo y libre de jerga. Verificar la comprensión y permitir espacios para preguntas y la expresión de emociones.

2. Toma de Decisiones Compartida:

Presentar todas las opciones diagnósticas y de manejo de forma neutral, detallando riesgos, beneficios y limitaciones de cada una. Apoyar a la familia en la elección que mejor se alinee con sus valores y metas.

3. Apoyo Continuo y Multidisciplinario:

La consejería genética no es un evento único. Se debe ofrecer seguimiento a largo plazo para re-evaluar, proveer nueva información y dar

soporte continuo. Coordinar la atención con otros especialistas es esencial.

4. **Conectar con Grupos de Apoyo:** Facilitar el contacto con otras familias que vivan con la misma condición puede ser una fuente invaluable de apoyo práctico y emocional.
5. **Cuidado del Asesor:** Los profesionales de la salud que trabajan en este campo deben ser conscientes del impacto emocional de estos casos y buscar apoyo (supervisión, interconsulta) para prevenir el desgaste profesional (burnout).
6. **Fortalecimiento de Registros:** Es imperativo para Ecuador fortalecer los sistemas de vigilancia epidemiológica y crear registros de enfermedades genéticas y raras para conocer la

carga de enfermedad real y planificar recursos de salud de manera adecuada.

Bibliografía

1. Cabrera-Cabrera, D. P., Ortiz-Guevara, C. A., Granda-Granda, F. A., & Villacrés-Tamayo, M. V. (2024). *EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA NACIONAL EN ECUADOR*. [Preprint]. SciELO Preprints. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.823>
2. Ortiz-Guevara, C. A., Granda-Granda, F. A., Cabrera-Cabrera, D. P., & Paz-y-Miño, C. (2022). Prevalencia de anomalías cromosómicas en un laboratorio de referencia

-
- en Quito, Ecuador. *Revista Ecuatoriana de Pediatría*, 23(1), 1-8.
3. Fundación Ecuatoriana para la Hipertensión Pulmonar y Enfermedades Raras (FEHPER). (2023). *Situación de las Enfermedades Raras en Ecuador*. Quito: FEHPER.
 4. Skirton, H., & Goldsmith, L. (2021). Progress in genetic counselling: A global perspective. *European Journal of Human Genetics*, 29(5), 755–757.
 5. McCoyd, J. L. M., & Kvachak, A. (2022). Grief and perinatal loss in the context of prenatal diagnosis. *Journal of Genetic Counseling*, 31(4), 811–823.
 6. National Society of Genetic Counselors (NSGC). (2023). Code of Ethics. Recuperado de <https://www.nsgc.org/Code-of-Ethics>
 7. Levis, D. M., & Stosic, M. (2022). Shared decision-making in pediatric genetics: A review of the literature. *Journal of Pediatric Genetics*, 11(02), 119–126.
 8. Austin, J. C. (2021). The art and science of genetic counseling: A review. *Patient Education and Counseling*, 104(10), 2399-2405.
 9. Resta, R., Biesecker, B. B., Bennett, R. L., Blum, S., Hahn, S. E., Strecker, M. N., & Williams, J. L. (2023). A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *Journal of Genetic Counseling*, 32(5), 1083-1089.

-
10. Stark, Z., Dolman, L., Manolio, T. A., Ozenberger, B., Hill, S. L., Caulfield, M. J., ... & North, K. N. (2022). Integrating genomics into healthcare: a global responsibility. *The American Journal of Human Genetics*, 109(2), 219-231.
 11. Pös, O., Budiš, J., & Szépe, M. (2021). The role of communication in genetic counseling for rare diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(11), 6013.

Errores innatos del metabolismo: diagnóstico y manejo

Camila Soraya González Tello

Definición

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) constituyen un grupo heterogéneo y amplio de enfermedades genéticas, cada una de ellas causada por una mutación en un gen que codifica para una proteína, mayoritariamente una enzima, implicada en una vía metabólica específica. Este defecto genético conduce a la interrupción de una cascada bioquímica, resultando en la acumulación de un sustrato tóxico, la deficiencia de un producto esencial, o una combinación de ambos. Aunque individualmente son considerados enfermedades raras, en conjunto representan una causa significativa de morbilidad y mortalidad pediátrica, con manifestaciones que

pueden aparecer a cualquier edad, desde el periodo neonatal hasta la vida adulta.

Epidemiología

La incidencia global combinada de los EIM se estima entre 1 de cada 800 a 1 de cada 2500 recién nacidos vivos, variando según la población estudiada y la extensión de los programas de tamizaje neonatal (1, 2).

En Ecuador, la implementación del Programa Nacional de Tamizaje Metabólico Neonatal ha sido un pilar para la detección temprana y el conocimiento epidemiológico de ciertas condiciones. Desde su inicio en 2011 hasta 2020, se tamizaron 1,792,025 recién nacidos para cuatro EIM específicos. La incidencia

acumulada reportada fue de 1 por cada 1,948 recién nacidos. Las incidencias específicas encontradas fueron (3):

- **Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC):** 1 por cada 3,258 recién nacidos.
- **Hipotiroidismo Congénito (HC):** 1 por cada 3,657 recién nacidos.
- **Fenilcetonuria (PKU):** 1 por cada 29,867 recién nacidos.
- **Galactosemia:** 1 por cada 47,158 recién nacidos.

Estos datos posicionan a Ecuador con una de las incidencias más altas de HSC a nivel mundial. La falta de programas de tamizaje ampliado (que incluyen decenas de otros EIM) sugiere que la carga real de estas

enfermedades en el país está subestimada. Datos de Norteamérica y Europa, donde se utilizan paneles de tamizaje expandido, muestran una incidencia combinada para todos los EIM detectables por espectrometría de masas en tandem de aproximadamente 1 por cada 1,500 a 2,000 nacidos vivos (4).

Fisiopatología

La base fisiopatológica de los EIM es un bloqueo en una vía metabólica. Las consecuencias de este bloqueo se pueden clasificar en tres mecanismos principales, que a menudo coexisten:

1. **Acumulación de un precursor tóxico:** El sustrato de la enzima deficiente se acumula aguas arriba del bloqueo. Este sustrato, o sus derivados metabólicos alternativos, pueden ser tóxicos para diversos órganos, especialmente el

sistema nervioso central. Un ejemplo clásico es la Fenilcetonuria (PKU), donde el defecto en la enzima fenilalanina hidroxilasa causa la acumulación del aminoácido fenilalanina, que es neurotóxico.

2. Deficiencia de un producto esencial: La falta del producto final de la vía metabólica puede causar patología. Por ejemplo, en la Hiperplasia Suprarrenal Congénita por déficit de 21-hidroxilasa, la deficiencia en la producción de cortisol y aldosterona lleva a crisis de pérdida salina e hipoglucemias. En la enfermedad de almacenamiento de glucógeno (glucogenosis), la incapacidad de liberar glucosa del glucógeno almacenado conduce a hipoglucemias severas durante el ayuno.

3. Activación de vías metabólicas alternativas:

La acumulación del sustrato puede forzar su metabolismo a través de vías secundarias que normalmente son poco activas, generando productos atípicos y tóxicos. En los defectos del ciclo de la urea, la incapacidad de detoxificar el amoníaco lleva a su acumulación (hiperamonemia), una emergencia médica con alta neurotoxicidad.

Estos mecanismos no son mutuamente excluyentes y su interacción determina la presentación clínica específica de cada EIM.

Cuadro Clínico

La presentación clínica de los EIM es extraordinariamente variable, pudiendo simular condiciones mucho más comunes como sepsis, encefalopatía hipóxico-isquémica o intolerancia

alimentaria. La sospecha clínica es fundamental para el diagnóstico. Las manifestaciones se pueden agrupar en:

- **Presentación Aguda Neonatal:** Típicamente ocurre tras un periodo inicial libre de síntomas, después del inicio de la alimentación. El neonato presenta letargia, rechazo al alimento, vómitos, dificultad respiratoria, hipotonía o hipertonia, convulsiones y un rápido deterioro hacia el coma. Olores peculiares en la orina o el cuerpo (ej. olor a "pies sudados" en la acidemia isovalérica o a "jarabe de arce" en la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce) son pistas diagnósticas clave.
- **Presentación Crónica y Progresiva:** Puede manifestarse más allá del periodo neonatal con retraso del crecimiento (fallo de medro), retraso

global del desarrollo, discapacidad intelectual, miocardiopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, rasgos faciales toscos (como en las mucopolisacaridoses) o regresión neurológica.

- **Episodios Agudos Intermitentes:** Algunos niños pueden tener un desarrollo normal entre episodios de descompensación metabólica aguda, los cuales son frecuentemente desencadenados por estresores como infecciones, ayuno prolongado o ingesta elevada de proteínas. Estos episodios se manifiestan con vómitos cíclicos, ataxia, letargia, encefalopatía o cetoacidosis.

Es crucial considerar un EIM en cualquier niño con enfermedad inexplicada, especialmente si hay antecedentes de consanguinidad, muertes neonatales

previas en la familia o una respuesta desproporcionada a una enfermedad común.

Diagnóstico

El diagnóstico de un EIM requiere un alto índice de sospecha y un enfoque sistemático que combina pruebas de laboratorio de primera línea con análisis confirmatorios específicos.

1. **Tamizaje Neonatal (Screening):** Es la herramienta de salud pública más efectiva para la detección presintomática de EIM tratables. En Ecuador, se realiza mediante la toma de una muestra de sangre del talón en papel filtro entre el 4to y 7mo día de vida.
2. **Pruebas Metabólicas Básicas (en un paciente sintomático):** Ante la sospecha clínica, se deben solicitar de inmediato:

- **Gases en sangre venosa y electrolitos:** Para evaluar el estado ácido-base. Una brecha aniónica (anion gap) elevada con acidosis metabólica sugiere una acidemia orgánica.
- **Glucemia:** La hipoglucemía (con o sin cetonas) es un hallazgo frecuente.
- **Amonio plasmático:** La hiperamonemia es una emergencia médica y un signo cardinal de los defectos del ciclo de la urea y algunas acidemias orgánicas.
- **Lactato en plasma:** Puede estar elevado en trastornos mitocondriales y acidemias orgánicas.

3. Pruebas Metabólicas Específicas (de segunda línea): Si las pruebas iniciales son anormales o la sospecha es alta, se procede a estudios más especializados:

- **Aminoácidos en plasma y orina:** Para el diagnóstico de aminoacidopatías (ej. PKU, enfermedad de orina con olor a jarabe de arce).
- **Acilcarnitinas en plasma (o sangre seca):** Es la prueba clave para detectar trastornos de la oxidación de ácidos grasos y muchas acidemias orgánicas.
- **Ácidos orgánicos en orina:** Fundamental para el diagnóstico de las acidemias orgánicas.

4. Pruebas Confirmatorias:

- **Análisis enzimático:** Mide la actividad de la enzima deficiente en células como fibroblastos o leucocitos.
- **Análisis genético-molecular:** La secuenciación del gen sospechoso confirma el diagnóstico, identifica la mutación específica y es esencial para el asesoramiento genético familiar. El uso de paneles de genes, secuenciación de exoma o genoma está revolucionando el diagnóstico de casos complejos.

Tratamiento

El manejo de los EIM es complejo, requiere un equipo multidisciplinario (pediatra, genetista, nutricionista, neurólogo, etc.) y se basa en tres principios fundamentales:

1. Reducir la carga del sustrato tóxico:

- **Restricción dietética:** Es la piedra angular del tratamiento para muchas EIM. Por ejemplo, una dieta baja en fenilalanina de por vida para la PKU, o una dieta libre de galactosa para la galactosemia.
- **Fármacos "eliminadores" (Scavengers):** Fármacos como el benzoato de sodio o el fenilbutirato de sodio se usan en los defectos del ciclo de la urea para proporcionar una vía alternativa de eliminación de nitrógeno.
- **Procedimientos de depuración extracorpórea:** La hemodiálisis o hemofiltración pueden ser necesarias

para eliminar rápidamente metabolitos tóxicos (como el amonio) durante una descompensación aguda.

2. Suplementar el producto deficiente:

- Administración de hormonas como el cortisol y la fludrocortisona en la HSC.
- Suplementación con arginina o citrulina en ciertos defectos del ciclo de la urea.
- Uso de almidón de maíz crudo para prevenir la hipoglucemia en las glucogenosis.

3. Aumentar la actividad enzimática residual (cuando sea posible):

- **Cofactores vitamínicos:** Algunas mutaciones responden a dosis

farmacológicas de un cofactor vitamínico, como la tetrahidrobioptерина (BH4) para algunas formas de PKU, o la biotina para la deficiencia de biotinidasa.

- **Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE):** Administración intravenosa de la enzima recombinante faltante. Está disponible para varias enfermedades de depósito lisosomal como la enfermedad de Gaucher, Fabry y Pompe.
- **Terapia Génica y Trasplante:** El trasplante de órganos (hígado, médula ósea) puede ser curativo para algunas EIM al proporcionar una fuente de enzima funcional. La terapia génica, que busca corregir el defecto genético a nivel

celular, ya es una realidad para algunas condiciones y representa la mayor esperanza para el futuro (5).

Pronóstico de los Pacientes

El pronóstico ha mejorado drásticamente en las últimas décadas gracias al tamizaje neonatal, el diagnóstico temprano y los avances terapéuticos. Para las enfermedades incluidas en el tamizaje neonatal como la PKU o la HSC, un diagnóstico y tratamiento precoces pueden permitir un desarrollo y una esperanza de vida prácticamente normales.

Sin embargo, el pronóstico sigue siendo muy variable y depende de:

- **La enfermedad específica y su severidad:** Algunas EIM son letales en el periodo neonatal a pesar del tratamiento.

-
- **La precocidad del diagnóstico y tratamiento:** El retraso en el diagnóstico puede dejar secuelas neurológicas irreversibles.
 - **La adherencia al tratamiento:** El manejo dietético y farmacológico suele ser de por vida y requiere un compromiso familiar excepcional.
 - **La aparición de complicaciones a largo plazo:** Incluso en pacientes bien controlados, pueden surgir complicaciones crónicas a nivel renal, óseo, cardíaco o neurológico.
2. **Fortalecer y Ampliar el Tamizaje Neonatal:** Abogar por la expansión de los paneles de tamizaje neonatal en Ecuador para incluir más EIM tratables, como los trastornos de la oxidación de ácidos grasos y las acidemias orgánicas.
 3. **Crear Centros de Referencia:** Establecer unidades multidisciplinarias especializadas en el manejo de EIM para centralizar la atención, optimizar recursos y mejorar los resultados clínicos.
 4. **Garantizar el Acceso a Tratamientos:** Asegurar la disponibilidad y cobertura de fórmulas metabólicas especiales, medicamentos específicos y terapias de alto costo como la TRE.

Recomendaciones

1. **Promover la Educación Médica Continua:** Aumentar el conocimiento sobre los EIM entre los pediatras y médicos de primer contacto para elevar el índice de sospecha clínica ante cuadros atípicos.

5. Brindar Apoyo Integral a las Familias: El manejo de un EIM impone una carga emocional y económica significativa. Es crucial ofrecer apoyo psicológico, nutricional y social a las familias afectadas.

Bibliografía

1. La Marca, G., Carling, R. S., Moat, S. J., & stricker, M. (2022). The expanding role of tandem mass spectrometry in the clinical laboratory. *Mass Spectrometry Reviews*, 41(4), 576-608.
2. Ferreira, C. R., van Karnebeek, C. D. M., Vockley, J., & Blau, N. (2021). A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genetics in Medicine*, 23(1), 102-106.
3. Prado-Cevallos, E. J., Sacoto-Mendoza, R. H., & Rivas-García, C. I. (2021). Tamizaje metabólico neonatal en Ecuador: Análisis de nueve años de un programa nacional. *Revista Ecuatoriana de Pediatría*, 22(2), 1-10.
4. Therrell, B. L., Padilla, C. D., Loeber, J. G., Kneisser, I., Saadallah, A., Borrajo, G. J., & Adams, J. (2021). Current status of newborn screening worldwide: 2021. *Seminars in Perinatology*, 45(6), 151475.
5. Marks, P., & Gottlieb, S. (2024). Gene Therapy for Rare Diseases: An Evolving Landscape. *New England Journal of Medicine*, 390(1), 1-4.
6. van Karnebeek, C. D. M., & Stockler-Ipsiroglu, S. (2020). Early identification of treatable inborn errors of metabolism in children with

-
- developmental delay: the Treatable Intellectual Disability Endeavor protocol. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), 80.
7. Saudubray, J. M., Garcia-Cazorla, À., & Touati, G. (2020). Clinical approach to inborn errors of metabolism in paediatrics. In *Inborn Metabolic Diseases* (pp. 3-39). Springer, Berlin, Heidelberg.
8. Frazier, D. M., Allgeier, C., Homer, C., Marriage, B. J., Ogata, B., Rohr, F., Splett, P. L., Stembridge, A., van Calcar, S., & Bausell, H. (2021). Nutrition management guideline for phenylketonuria: an evidence- and consensus-based approach. *Molecular Genetics and Metabolism*, 133(2), 161-178.
9. Shashi, V., & McConkie-Rosell, A. (2022). Genetic counseling for inborn errors of metabolism in the genomic era. *Journal of Genetic Counseling*, 31(2), 336-345.
10. Vockley, J., & Whiteman, D. A. H. (2023). Next-generation therapies for inborn errors of metabolism: a new wave of hope. *The Journal of Pediatrics*, 257, 113339.
11. Al-Hertani, W. (2022). Current and future approaches for the treatment of inborn errors of metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 45(1), 21-23.

Mutaciones, delecciones, duplicaciones y mecanismos patogénicos

Diana Estefania Carrion Figueroa

Definición

En el contexto de la genética médica, una mutación se define como cualquier cambio permanente en la secuencia de nucleótidos o en la organización del Ácido Desoxirribonucleico (ADN). Estos cambios son la fuente fundamental de la variación genética, pero también la causa subyacente de un vasto número de enfermedades hereditarias. Las mutaciones pueden variar en escala, desde la alteración de un único par de bases (mutación puntual) hasta la modificación de la estructura de un cromosoma entero.

Dentro de las alteraciones estructurales, dos de las más significativas son:

- **Delección:** La pérdida de un segmento de ADN, que puede variar desde un único nucleótido hasta millones de pares de bases, abarcando múltiples genes.
- **Duplicación:** La ganancia o repetición de un segmento de ADN, resultando en una copia extra de una porción del genoma.

Estos cambios genéticos (mutaciones puntuales, delecciones y duplicaciones) desencadenan enfermedades a través de diversos mecanismos patogénicos, que describen la forma en que una alteración a nivel del ADN se traduce en una

disfunción celular y, finalmente, en un fenotipo clínico.

Epidemiología

Es complejo asignar una única cifra epidemiológica a "mutaciones", ya que son la base de todas las enfermedades genéticas. Sin embargo, se puede estimar su impacto colectivo. A nivel mundial, se calcula que las enfermedades monogénicas (causadas por mutaciones en un solo gen) afectan aproximadamente al 1% de los nacimientos (1).

Las variaciones en el número de copias (CNVs), que incluyen delecciones y duplicaciones microscópicas y submicroscópicas, son una causa principal de anomalías congénitas, discapacidad intelectual y trastornos del espectro autista. Se estima que las CNVs patogénicas o probablemente patogénicas

ocurren en aproximadamente 1 de cada 60 nacimientos (2).

En Ecuador, datos del Programa Nacional de Tamizaje Metabólico Neonatal han permitido establecer la incidencia de enfermedades monogénicas específicas como la Fenilcetonuria (1 por 29,867 nacidos vivos) (3). Estudios citogenéticos locales muestran que las anomalías cromosómicas, que son mutaciones a gran escala, tienen una prevalencia significativa; un estudio en un hospital de referencia reportó que el 8.1% de todas las anomalías congénitas eran de origen cromosómico (4). El síndrome de microdelección más común a nivel mundial, el Síndrome de Deleción 22q11.2, tiene una prevalencia estimada de 1 por cada 2,000 a 4,000 nacidos vivos, cifras que se asumen similares para la población

ecuatoriana ante la ausencia de registros nacionales específicos (5).

Fisiopatología: Mecanismos Patogénicos

La forma en que una mutación causa una enfermedad es fundamental para entender la condición y desarrollar terapias. Los principales mecanismos son:

1. Pérdida de Función (Loss-of-Function)

Es el mecanismo más común. La mutación resulta en una reducción o eliminación completa de la función del producto génico (generalmente una proteína).

- **Haploinsuficiencia:** Es la causa principal de enfermedad por delecciones. Ocurre cuando la presencia de una sola copia funcional del gen (la otra está deletreada o mutada) es insuficiente para mantener la función celular normal. Muchas enfermedades sindrómicas,

como el Síndrome de Deleción 22q11.2, se explican por la haploinsuficiencia de múltiples genes contiguos.

- **Producción de Proteína No Funcional:**

Mutaciones puntuales como las de tipo *nonsense* (que introducen un codón de parada prematuro) o *frameshift* (que alteran el marco de lectura) suelen generar proteínas truncadas e inestables que se degradan rápidamente, llevando a una pérdida total de la función.

2. Ganancia de Función (Gain-of-Function)

La mutación confiere una nueva actividad a la proteína o aumenta su función normal de una manera tóxica o inapropiada. Este mecanismo es menos común pero igualmente importante.

-
- **Actividad Aumentada:** Un ejemplo clásico es la Acondroplasia. Una mutación puntual específica en el gen *FGFR3* provoca que el receptor esté constantemente activo, inhibiendo la proliferación de los condrocitos y alterando el crecimiento óseo (6).
 - **Adquisición de una Nueva Función Tóxica:** En la Enfermedad de Huntington, la expansión de un triplete (CAG) en el gen *HTT* produce una proteína con un largo tracto de poliglutamina que es tóxica para las neuronas.

3. Efecto Dominante Negativo

Ocurre cuando la proteína mutante no solo es no funcional, sino que además interfiere con la función de la proteína normal producida por el alelo sano. Esto es típico en proteínas que deben unirse para

formar complejos (dímeros o multímeros). Un ejemplo es el Síndrome de Marfan, donde ciertas mutaciones en el gen de la fibrilina-1 (*FBN1*) producen una proteína anómala que altera el ensamblaje de las microfibrillas, afectando el tejido conectivo.

4. Efecto de Dosis Génica

Este mecanismo está directamente relacionado con las duplicaciones. La presencia de una copia extra de un gen sensible a la dosis puede ser tan perjudicial como su pérdida. El aumento del 50% en la producción de la proteína puede desequilibrar vías bioquímicas o de desarrollo complejas. Un ejemplo es el Síndrome de Duplicación 22q11.2, que tiene un fenotipo clínico distinto al del síndrome de delección, a pesar de involucrar a los mismos genes.

Cuadro Clínico: Ejemplos Representativos

Dado que el tema abarca miles de enfermedades, se presentan síndromes paradigmáticos para ilustrar el impacto clínico de cada tipo de alteración.

- **Deleción (Haploinsuficiencia): Síndrome de Deleción 22q11.2**

- **Genética:** Deleción de ~3 millones de pares de bases en el cromosoma 22, afectando a más de 40 genes, incluyendo *TBX1*.
- **Clínica:** Fenotipo extremadamente variable. Los hallazgos clásicos incluyen cardiopatías conotruncales (Tetralogía de Fallot, tronco arterioso), anomalías palatinas (insuficiencia velofaríngea, paladar hendido submucoso),

hipocalcemia neonatal (por hipoplasia paratiroidea) e inmunodeficiencia (por hipoplasia/aplasia del timo). También son comunes la discapacidad intelectual leve, los trastornos psiquiátricos (ansiedad, esquizofrenia) y los rasgos faciales característicos (7).

- **Duplicación (Dosis Génica): Síndrome de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A)**

- **Genética:** Duplicación de 1.4 millones de pares de bases en el cromosoma 17, que incluye el gen *PMP22*.
- **Clínica:** La sobreexpresión de la proteína PMP22 altera la estructura y función de la mielina en el sistema nervioso periférico. Esto causa una

neuropatía periférica desmielinizante, motora y sensitiva, de progresión lenta. Se manifiesta con debilidad y atrofia muscular distal (pies y manos), resultando en deformidades como el pie cavo y dedos en martillo, y pérdida de sensibilidad (8).

- **Mutación Puntual (Ganancia de Función): Acondroplasia**

- **Genética:** Causada en más del 98% de los casos por la misma mutación puntual (G1138A) en el gen *FGFR3*.
- **Clínica:** Es la forma más común de enanismo desproporcionado. Se caracteriza por rizomelia (acortamiento de la porción proximal de las

extremidades), tronco de tamaño normal, macrocefalia con frente prominente y puente nasal deprimido, e hipotonía en la infancia. La inteligencia es normal (6).

Diagnóstico

La elección de la técnica diagnóstica depende de la escala de la mutación sospechada. El enfoque va desde una visión panorámica del genoma hacia el detalle de un solo nucleótido.

Técnica	Escala de Detección	Aplicación Principal
Cariotipo	Cromosomas (Baja resolución)	Aneuploidías (ej. Trisomía 21)
FISH	Región específica (Media resolución)	Confirmar microdeleción conocida

Microarra y	Genoma (Alta resolución para CNV)	Búsqueda de deleciones/duplicacione s
Sanger	1 Gen (Resolución de 1 pb)	Confirmar mutación puntual
NGS	Multigénica (Resolución de 1 pb)	Paneles, Exoma (Casos complejos)

Tabla 1. Principales técnicas de diagnóstico genético. CNV: Variación en el Número de Copias; pb: pares de bases. Fuente: Elaboración propia.

Tratamiento

El tratamiento de las enfermedades genéticas raramente es curativo; se enfoca en manejar las consecuencias de la mutación y mejorar la calidad de vida. Las estrategias dependen del mecanismo patogénico:

1. **Manejo Sintomático y de Soporte:** Es la base para la mayoría de las condiciones. Incluye

cirugías correctoras (ej., cardiopatías), terapias de rehabilitación (física, ocupacional, del lenguaje), y manejo de las comorbilidades.

2. **Terapias de Reemplazo:** Si la mutación causa la deficiencia de una proteína o enzima, esta puede ser reemplazada. La Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) es un ejemplo para enfermedades como Gaucher o Pompe.
3. **Terapias dirigidas a la Molécula:** Son enfoques modernos que buscan corregir el defecto a nivel de la proteína. Los moduladores de CFTR para la Fibrosis Quística son el mejor ejemplo: dependiendo de la mutación, estos fármacos ayudan a que la proteína defectuosa se pliegue correctamente y llegue a la membrana celular (correctores) o mejoran su función una vez allí (potenciadores) (10).

4. **Terapia Génica:** Es el enfoque más avanzado y busca corregir o reemplazar el gen defectuoso. Ya es una realidad clínica para algunas enfermedades como la Atrofia Muscular Espinal (AME) y ciertas inmunodeficiencias, y representa la mayor esperanza para el futuro (11).

Pronóstico

El pronóstico es extraordinariamente variable y depende enteramente del gen o genes implicados, la naturaleza exacta de la alteración genética y el acceso a un manejo multidisciplinario. Una mutación puntual puede ser letal en la infancia o ser compatible con una vida casi normal. El diagnóstico genético preciso es la herramienta más importante para poder ofrecer un pronóstico informado.

Recomendaciones

1. **Asesoramiento Genético:** Toda familia con un diagnóstico de una enfermedad genética debe recibir asesoramiento genético. Esto es crucial para comprender la enfermedad, el modo de herencia, el pronóstico y los riesgos de recurrencia en futuros embarazos.
2. **Enfoque Multidisciplinario:** El manejo de pacientes con enfermedades genéticas complejas debe ser coordinado por un equipo que incluya genetistas, pediatras, y especialistas de órgano (cardiólogos, neurólogos, etc.), junto con terapeutas y trabajadores sociales.
3. **Valorar el Diagnóstico Etiológico:** Se debe hacer todo lo posible por alcanzar un diagnóstico genético preciso. Esto finaliza la "odisea diagnóstica", permite un manejo proactivo, ofrece información pronóstica,

posibilita el acceso a terapias específicas y grupos de apoyo, y es fundamental para la planificación familiar.

4. **Investigación y Registros:** Fomentar la creación de registros nacionales de enfermedades genéticas en países como Ecuador es fundamental para conocer la epidemiología local y planificar políticas de salud pública.

Bibliografía

1. Chong JX, Buckingham KJ, Jhangiani SN, et al. The genetic basis of mendelian phenotypes: discoveries, challenges, and opportunities. *Am J Hum Genet.* 2021;108(4):635-650.
2. Kaminsky EB, Kaul V, Paschall J, et al. An evidence-based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities. *Genet Med.* 2021;23(8):1459-1469.
3. Prado-Cevallos, E. J., Sacoto-Mendoza, R. H., & Rivas-García, C. I. (2021). Tamizaje metabólico neonatal en Ecuador: Análisis de nueve años de un programa nacional. *Revista Ecuatoriana de Pediatría*, 22(2), 1-10.
4. Cabrera-Cabrera, D. P., Ortiz-Guevara, C. A., Granda-Granda, F. A., & Villacrés-Tamayo, M. V. (2024). *EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA NACIONAL EN ECUADOR*. [Preprint]. SciELO Preprints. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.823>

-
5. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):8.
 6. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):1.
 7. Fung WLA, Butcher NJ, Costain G, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2021;23(5):819-830.
 8. Morena J, Gupta A, Hoyle JC. Charcot-Marie-Tooth Disease: From Genes to Clinical Phenotypes. *Neurology Clin*. 2022;40(2):293-312.
 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*. 2020;86(5):749-764.
 10. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2022;10(1):65-85.
 11. High KA, Roncarolo MG. Gene Therapy. *N Engl J Med*. 2023;389(16):1528-1540.

Datos de Autor

Alberto Ricardo Resabala Lavayen

Médico General Universidad de Guayaquil

Médico General APROFE

Alexandra Verónica Brenner Peralta

Médico Universidad de Guayaquil

Médico Ocupacional Banco de Guayaquil

Ferggie Paulette Márquez Fernández

Médico Universidad de Guayaquil

Residente de Neonatología Hospital Rodríguez Zambrano

Camila Soraya González Tello

Médico Universidad Católica de Cuenca

Médico General Residente del Área de Neonatología del Hospital

General Clínica Aguilar

Diana Estefania Carrion Figueroa

Médico General Universidad de Guayaquil

Especialización en Neonatología Pontifícia Universidade Católica do

Río de Janeiro

Médico Tratante Neonatología Clínica Aguilar de Machala

Médico Residente de Pediatría en Hospital IESS de Machala.

GENÉTICA Y PEDIATRÍA: EL NIÑO CON ENFERMEDAD RARA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD Y LIMITACIÓN DE USO

La información contenida en esta obra tiene un propósito exclusivamente académico y de divulgación científica. No debe, en ningún caso, considerarse un sustituto de la asesoría profesional calificada en contextos de urgencia o emergencia clínica. Para el diagnóstico, tratamiento o manejo de condiciones médicas específicas, se recomienda la consulta directa con profesionales debidamente acreditados por la autoridad competente.

La responsabilidad del contenido de cada artículo recae exclusivamente en sus respectivos autores.

ISBN: 978-9942-7421-3-1

Wissental Quito, Ecuador

Julio 2025

manager@wissental.com

Editado en Ecuador

Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra queda sujeta a autorización previa y expresa de los titulares de los derechos, conforme a lo dispuesto en la normativa vigente.

