

# APROXIMACIÓN AL CONCEPTO DE PREVENCIÓN CUATERNARIA EN GENÉTICA Y DISMORFOLOGÍA CLÍNICA

J. González de Dios.

*Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante.*

## Summary

### Title: Approach to the concept of quaternary prevention in Genetics and Clinical Dysmorphology.

Preventive medicine is an important area of health care, mainly in Primary Health Care. Because it is acted on healthy people (in Genetics and Dysmorphology mainly in foetal and neonatal period), preventive medicine needs even stronger supporting evidence (on benefits, harms and costs) than therapeutic and/or diagnostic interventions.

The aims of this article are: a) to present the theoretical concepts related to screening test in Genetics and Dysmorphology for early diseases detection, with special attention to main potential harm in overdiagnosis (false positive), causing unnecessary anxiety and intervention, and also to screening bias; and b) to present the interesting relation between preventive medicine with two new concepts (quaternary prevention and cascade effect), because it is important to know the clinical and ethical implications of screening programmes and to achieve an evidence-based decision-making in this outstanding area of health.

Quaternary prevention is a new concept in preventive medicine (beyond the classical primary, secondary and tertiary prevention) whose objective is to avoid and/or to diminish the unnecessary medical intervention, and is the practical version of the "*primum non nocere*". Quaternary prevention has a multifactorial origin, in relation to social, cultural, economic, political and/or medical factors. Today, we have the danger to happen towards the "risk culture" and, consequently, to the diagnostic, therapeutic and/or preventive excess, named as cascade effect, with clinical and ethical implications in medical practice.

Genetic testing of children is an interesting field in this area of preventive medicine. It is clearly appropriate to perform genetic testing of minors when the problem in question can be rectified, treated, or prevented but the decision is difficult when the risk from the test may be significant, the statistical risk of disease is minimal, and the benefit or early diagnosis is small. Hereditary haemochromatosis, by example, would seem to be an ideal disease for community population-screening with genetic testing, but the major concerns have been the uncertainty surrounding the natural history of untreated disease, informed consent, labelling and stigmatisation among participants that may never develop illness, and genetic discrimination.

In Dysmorphology is interesting to know the real value of "guide signs" for posterior diagnostic and screening tests, and we expose to examples on the matter: developmental dysplasia of the hip and Prader-Willi syndrome.

## Introducción

Las actividades preventivas de enfermedades emergen como un valor añadido en las sociedades occidentales, donde los ciudadanos creen que es positivo prevenir enfermedades y las autoridades (sanitarias y políticas) han de responder a esta demanda. Sin duda, la medicina preventiva tiene cada vez mayor consideración en nuestro quehacer como clínicos, con una relevancia añadida en el período perinatal. La pregunta que subyace es si tenemos suficiente formación para comprender y evaluar las intervenciones preventivas, de forma similar a cómo nos enfrentamos a las más conocidas intervenciones terapéuticas y/o diagnósticas.

Los objetivos de este artículo son: a) presentar el marco teórico en el que se mueve la medicina preventiva, en general, y el diagnóstico precoz en el campo de la Genética Clínica y Dismorfología, en particular; y b) intentar responder a algunas cuestiones polémicas, entre las que se encuentran el considerar qué papel juegan los conceptos de pre-

vencción cuaternaria y efecto cascada en el entorno de la detección precoz en las enfermedades genéticas y/o con defectos congénitos. Estos objetivos tienen mayor relevancia en el momento actual en el que las actividades preventivas se encuentran en debate, y en donde se plantea que no siempre "hacer más, es hacer mejor" [Martínez González y De Irala, 2005; Godlee, 2005] y se habla de la "arrogancia" de la medicina preventiva [Sackett, 2002]. Dado que vamos a estudiar en la población general a los sanos ingenuos, las pruebas y programas preventivos deben estar fundamentados en el mayor nivel de evidencia científica para estar muy seguros de que nuestras actitudes preventivas harán más bien que daño.

## Etapas de la enfermedad y los tipos de actividades preventivas

La **prevención** de la enfermedad abarca las medidas destinadas no solamente a prevenir la aparición de la patología

(**prevención primaria**), tales como la reducción de los factores de riesgo, sino también a detener su avance (**prevención secundaria**) y atenuar sus consecuencias y/o discapacidades una vez establecidas (**prevención terciaria**).

La enfermedad es el resultado de un proceso dinámico en el que los agentes etiológicos y factores de riesgo interaccionan con el huésped. En la historia natural de las enfermedades suelen distinguirse una serie de etapas o fases, que variarán ampliamente según el tipo de enfermedad (Figura 1) [Cabello López y Picó Navarro, 2000]:

1. **Etapa prepatogénica:** en la que los diversos factores causales ejercen su acción que concluye con el comienzo biológico de la enfermedad. En el diagnóstico precoz de enfermedades tratamos de identificar una entidad claramente definida, en tanto que para los factores de riesgo identificamos una característica que está relacionada con la probabilidad de padecer la enfermedad. Esta diferencia separa la prevención primaria (o prevención de aparición de la enfermedad) de la prevención secundaria (o detección de la enfermedad aún no manifiesta); para la prevención primaria el objetivo es poblacional (y las acciones son complejas y suelen estar alejadas del ámbito clínico) y para la prevención secundaria el objetivo es poblacional e individual (y las acciones se relacionan con la clínica, tanto en búsqueda de casos, como en el tratamiento y seguimiento posterior).
2. **Etapa subclínica (o preclínica):** tras el comienzo biológico se producirá un periodo en el que, si bien exis-

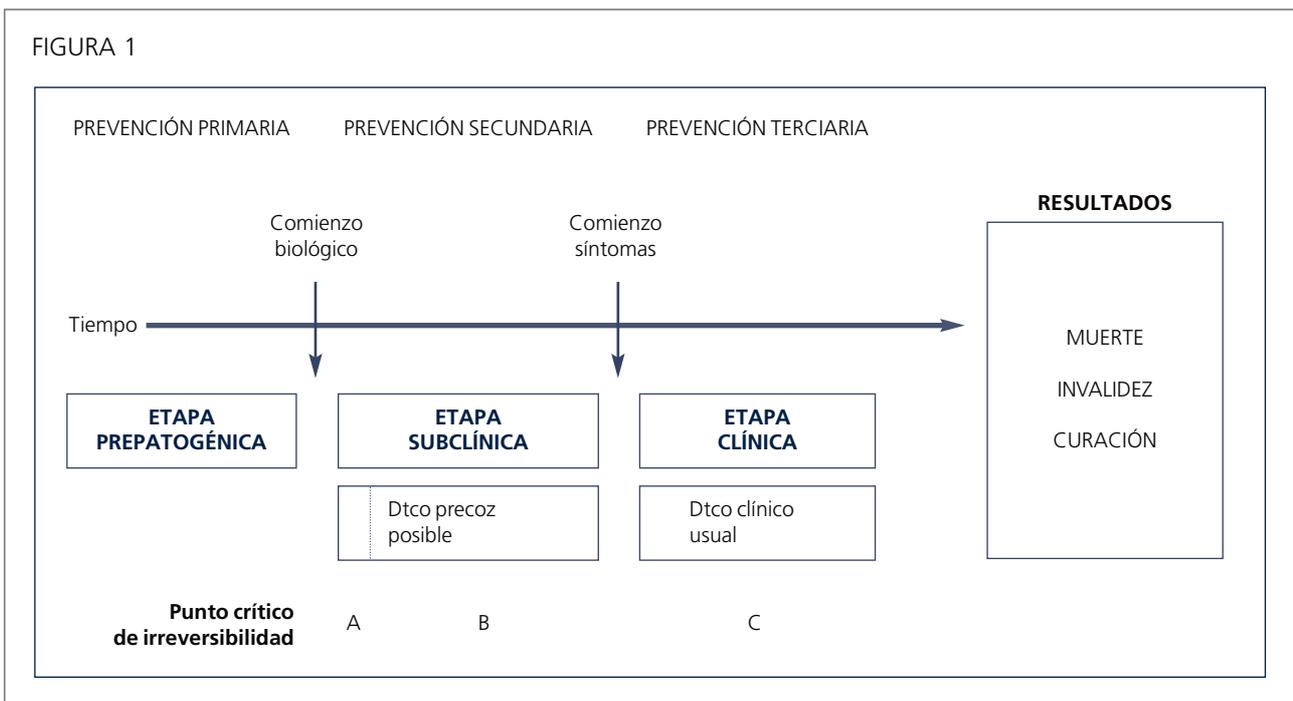
te la enfermedad, no produce alteraciones o molestias a los pacientes. Se pueden definir en ella dos subetapas: una primera (A) en la que la enfermedad no es detectable mediante los métodos diagnósticos y el diagnóstico precoz es imposible, y una segunda (B) en la que la enfermedad podría identificarse con medios adecuados (diagnóstico precoz posible), y sólo las enfermedades que tengan este período suficientemente largo serán objeto de diagnóstico precoz. El tiempo que transcurre desde el diagnóstico precoz hasta que hubiera sido diagnosticado por métodos usuales se llama "tiempo de adelanto diagnóstico".

3. **Etapa clínica:** en la que comienzan la sintomatología de la enfermedad, y que suele incluir una fase prodrómica y una fase de estado clásica. En esta etapa es cuando se realiza habitualmente el diagnóstico. La prevención terciaria consiste en, una vez diagnosticados los pacientes, seleccionar los mejores tratamientos y evitar las complicaciones.

Como vemos, las posibilidades de intervención preventiva están en íntima relación con las fases de la historia natural de la enfermedad [Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2002]:

- **Las actividades de prevención primaria** son el conjunto de actuaciones dirigidas a impedir la aparición o disminuir la probabilidad de padecer una enfermedad determinada. Su objetivo es disminuir su incidencia. Este grupo de actividades se desarrollan en el período prepatogénico, antes del inicio de los estímulos induci-

FIGURA 1



dos por los factores etiológicos que provocarán la enfermedad. Dentro de las actividades de prevención primaria se incluyen las de protección de la salud (realizadas sobre el medio) y las de promoción de la salud (dirigidas a las personas).

- **Las actividades de prevención secundaria** pretenden detener la evolución de la enfermedad mediante actuaciones desarrolladas en la fase preclínica, cuando aún los signos y síntomas no son aparentes, pero biológicamente la enfermedad ya ha comenzado. El núcleo fundamental de las actividades de prevención secundaria son las pruebas de cribado, en donde el indicador clave para medir la eficacia es la disminución de la mortalidad o de la incidencia específica de la enfermedad. En unas situaciones el proceso de cribado se realiza en población general (cribado de masas o *mass screening*) y en otras en un subgrupo de pacientes específico (cribado prescriptivo o *prescriptive screening*); la segunda estrategia consiste en proponer la realización de la prueba para detectar un problema a personas que consultan por otro problema, cuyo proceder se llama búsqueda de casos (*case finding*).
- **Las actividades de prevención terciaria** se definen como aquellas que están dirigidas al tratamiento y rehabilitación de una enfermedad ya previamente establecida, enlenteciendo su progresión. Su objetivo es retrasar la aparición o agravamiento de complicaciones e invalideces, así como la rehabilitación y reinserción social del enfermo, intentando mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los programas de actividades preventivas (primaria, secundaria y terciaria) implican una importante inversión en recursos, sobre todo humanos y organizativos y, por tanto, deben justificar su utilidad en la práctica clínica (en términos de eficacia, efectividad, eficiencia, seguridad, equidad, etc) frente a otras alternativas de priorización del sistema sanitario.

## Prevención cuaternaria

Más allá de las actividades preventivas clásicas (primaria, secundaria y terciaria) que hemos resumido antes, nos encontramos con un nuevo concepto: el de **prevención cuaternaria**. Este novedoso concepto se establece con la finalidad de evitar o atenuar los excesos de la intervención médica innecesaria (tanto a nivel diagnóstico, terapéutico y/o preventivo) y que pueden generar un "daño añadido" o incluso una enfermedad (orgánica y/o psíquica), cuando previamente no lo hay [Gervás y Pérez Fernández, 2003; Gervás, 2004; Monteagudo Montesinos y Vidal Micó, 2005]. Es el resultado de la aplicación del **principio de precaución** en

el campo de la salud. El crédito social que legitima la intervención médica puede resultar dañado si los médicos no evitamos la actividad médica innecesaria, y sus consecuencias. La prevención cuaternaria debería primar sobre cualquier otra opción diagnóstica, terapéutica y preventiva, pues es la versión práctica del "*primun non nocere*", incluso cuando haya que ejercer a contracorriente [Gervás, 2004].

Los pacientes esperan lo mejor de nuestra toma de decisiones clínicas, y lo mejor es a veces "nada" (explicar, tranquilizar, esperar y ver). Tan errores son los del tipo -aceptar una hipótesis falsa- como los del tipo -rechazar la hipótesis que es cierta-, los de comisión -hacer de más- como los de omisión -hacer de menos-. Esos errores deberían evitarse a través de la toma de decisiones clínicas juiciosas, hoy sesgadas a favor del intervencionismo tecnológico, también implementado en las actividades preventivas [Pérez Fernández y Gervás, 2002]. El clínico puede sentirse tentado por la comodidad de los algoritmos o protocolos, por la corriente casi unánime del intervencionismo a ultranza y por los fantasmas de las reclamaciones judiciales para justificar de este modo una conducta agresiva respecto al proceso diagnóstico-terapéutico y de prevención. El médico no puede ser espectador pasivo del sufrimiento del paciente, pero tampoco actor que empeore la evolución natural con su intervención. Sin embargo, la interpretación profesional y poblacional sesgada de la evolución científica y tecnológica, comporta la medicalización de la vida diaria y la creación de expectativas fundamentadas en la continua intervención médica, de forma que a mejores niveles de salud se responde con mayor preocupación y ansiedad respecto al enfermar [Modl y Stein, 1986; Pérez Fernández y Gervás, 2002].

A la hora de tomar la decisión de aplicar un protocolo de detección precoz es preciso disponer de evidencias de que el programa en su conjunto proporcionará mayores beneficios que perjuicios para la población. En la práctica médica actual tenemos el peligro de pasar a la "cultura del riesgo": el riesgo epidemiológico, la simple asociación estadística entre un factor y una enfermedad, se convierte en casi una enfermedad, o en causa necesaria y suficiente de la misma. Lo importante es que esa mala interpretación del concepto de riesgo pueda llevar a la intervención médica exacerbada e innecesaria, al exceso diagnóstico y terapéutico, que denominamos el "efecto cascada" [Modl y Stein, 1986; Pérez Fernández y Gervás, 2002]. Y así, el efecto cascada, presenta implicaciones clínicas y éticas, en donde a veces, las buenas intenciones no siempre llevan a buenos protocolos o guías y "*if it's not worth doing, it's not worth doing well*" [Newman, 2005].

El interés de la prevención cuaternaria (como uno de los integrantes del fenómeno de los efectos adversos en la

práctica clínica) en Pediatría se ha visto reflejado en la Mesa redonda realizada en el último Congreso de la Asociación Española de Pediatría, que planteó ¿Qué es?, ¿Por qué existe? y ¿Cómo realizar la prevención cuaternaria? [Montea-gudo Montesinos y Vidal Micó, 2005]. Así mismo, en el entorno de nuestras publicaciones médicas ya hemos publicado algunos artículos en relación con la interrelación entre las pruebas de cribado, la prevención cuaternaria y el efecto cascada [González de Dios y Ochoa, 2005; González de Dios y cols., 2005].

El motivo por el que se ha empezado a tener en cuenta este término de prevención cuaternaria tiene un origen multifactorial, en el que podemos reconocer el devenir de la genética en nuestra cultura médica y entorno social [Montea-gudo Montesinos y Vidal Micó, 2005]:

- a) Factores socioculturales, económicos y políticos:
- Generación de falsas expectativas a partir de programas de televisión, películas, libros de ficción,...
  - Campañas de salud lanzadas en medios de difusión y/o basadas en oportunismos políticos.
  - Difusión de avances científicos, confundiendo lo que es una apertura a líneas de trabajo futuras con la realidad médica para solucionar problemas de salud.
  - Necesidad de recuperar las grandes inversiones de la industria farmacéutica, especialmente en campos como la biotecnología y genética.
- b) Factores médicos:
- Cumplimiento estricto de protocolos, sin tener en cuenta las peculiaridades de cada paciente.
  - No compartir la incertidumbre médica y la toma de decisión con el paciente y su familiar.
  - Intervencionismo propio de una medicina "defensiva".
  - Empleo de intervenciones diagnósticas, terapéuticas y/o preventivas que no han sido comprobadas científicamente.
  - La idea subyacente de "cuanto más mejor", así como la decisión de asignar la condición de normal o patológico a un hallazgo, que son los motivos principales para que se desarrolle el efecto cascada en medicina.

## Prevención cuaternaria en Genética y Dismorfología Clínica

Nadie pone en duda que la investigación desarrollada en el campo de la Genética ha sido uno de los más importantes avances científicos del siglo XX, con amplias expectativas en los inicios del siglo XXI. Pero el estado actual de la Ge-

nética (con el omnipresente Proyecto Genoma Humano, así como las posibilidades potenciales del diagnóstico prenatal, cribado neonatal, pruebas de susceptibilidad y terapia genética) está creando un estado de opinión tal (en medios científicos y no científicos) que equipara genética a poder infinito de predicción e intervención. Cuando se alcanza un estado de opinión tal, resulta difícil actuar en su contra, por más que lo que se propague carezca de justificación científica [Gervás y Pérez Fernández, 2003]. Se ha creado una atmósfera en la que parece que el conocimiento genético nos da el poder de la vida y, obviamente, también el de la muerte; el poder de predecir la enfermedad y el de evitarla. Y todo esto crea un estado de expectativas infundadas en la población general e, incluso, en algunos colectivos sanitarios.

El problema de la prevención cuaternaria tiene, pues, especial cabida en el campo de la Genética, como un elemento de responsabilidad para transmitir a la sociedad la realidad de nuestros conocimientos, la validez de las intervenciones, desmitificar determinados avances científicos y tecnológicas que generan expectativas poco fundamentadas, dado que es un campo proclive a los abusos tanto de la capacidad del propio diagnóstico de las enfermedades genéticas como de las pruebas de "factores de riesgo genético".

En este contexto la proclamación por un "experto" de una prueba preventiva no totalmente validada sobre la base de pruebas científicas es campo abonado para que se desarrolle un marcado efecto cascada, en donde tendrá toda la justificación aplicar el concepto de prevención cuaternaria [Smith, 2001; Melzer y Zimmerm, 2002]. David Sackett [Sackett, 2002] proclama el riesgo para la ciencia que tiene el que un "experto", bien por el narcisismo científico y/o los intereses (con la industria farmacéutica), declare el interés de una prueba de cribado no avalada por la investigación rigurosa. La historia ha demostrado que el precio de esta arrogancia lo sufren los inocentes pacientes [McPherson, 2001; Sackett, 2002]. En este estado de la cuestión, es importante situarnos en la realidad a la que nos devuelve el conocimiento científico: por ejemplo, Hirschhorn, en el año 2002, mencionaba que de los más de 600 "estudios de asociación" entre variaciones de genes y enfermedades diversas sólo se han confirmado seis [Hirschhorn, 2002].

El halo que envuelve a la Genética incluye la idea de considerarla una ciencia empírica con mucho de física-química y menos de medicina; es decir, con mucha "más ciencia que arte". Craso error cuando se sabe que los genetistas utilizan conceptos "blandos" como "penetrancia", "impronta" y "expresividad genética", entre otros, que justifican lo inexplicable, la probabilidad de que un genotipo (un gen o conjunto de genes) se exprese hasta el punto de modificar el fenotipo (alguna característica observable bioquímica,

anatómica, fisiológica o patológica) [Gervás y Pérez Fernández, 2003].

Un aspecto de particular interés es la realización de pruebas genéticas en niños, dada la consideración del consentimiento informado y el mejor interés del paciente en estos casos, con las implicaciones éticas y psicológicas que esto conlleva [ASHG Board of Directors and the ACMG Board of Directors, 1995; American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics, 2001; Clinical Genetics Society (UK), 1994; Binedell y cols., 1996; Fryer, 2000]. Parece claramente justificado realizar pruebas genéticas en niños cuando el problema en cuestión puede ser corregido, tratado o prevenido, pero la decisión no es clara en los casos en los que la prueba conlleve un riesgo significativo, el riesgo estadístico de enfermedad sea mínimo y/o el beneficio del diagnóstico precoz sea pequeño. Durante la infancia, antes de realizar pruebas genéticas, se deben tener en cuenta las siguientes circunstancias en las que no se consideran apropiadas [Fryer, 2000]:

- a) No se deben realizar para enfermedades que se inician en la edad adulta, en las que no existe un adecuado tratamiento y en donde la mayoría de los adultos también rehúsan realizar la prueba genética. Por ejemplo para la enfermedad de Huntington.
- b) Muy dudoso el realizarlas en aquellas enfermedades que se inician en la edad adulta, en las que el genotipo no es predictivo del fenotipo, incluso cuando existe disponible un potencial tratamiento. Por ejemplo en la hemocromatosis.
- c) Dudoso el realizarlas en aquellas enfermedades que se inician en la edad adulta, incluso en el caso de existir potenciales factores precipitantes prevenibles. Por ejemplo en la porfiria intermitente.

## Ejemplos de prevención cuaternaria en Genética y Dismorfología Clínica

### *Hemocromatosis hereditaria (HH)*

La HH es una enfermedad genética que produce almacenamiento de hierro en algunos órganos (hígado, páncreas y corazón principalmente) debido a que su absorción está aumentada. Clásicamente, la enfermedad se diagnosticaba en etapas tardías, siendo irreversible, cuando la aparición de múltiples procesos orgánicos hacía sospechar la HH. Pero existen dos métodos validados para el diagnóstico temprano de los pacientes asintomáticos con HH [Altés, 2005]:

1. **El método serológico:** el más antiguo, barato y fácil de realizar, por medio de la determinación combi-

nada de saturación de transferrina (aunque no existe un punto de corte ideal para el cribado, valores >45% en mujeres premenopáusicas y >55% en mujeres posmenopáusicas o en hombres son bastantes sensibles, aunque poco específicos) y de los niveles séricos de ferritina (350-500 mg/l, útil a su vez para la monitorización del hierro y como marcador más fiable de la respuesta terapéutica: preferible situarlo en niveles <100 mg/l).

2. **El método genético:** el más novedoso (desde el descubrimiento del defecto genético en 1996), que ha revolucionado el diagnóstico precoz de la HH, pero que resulta relativamente caro. En España el 80% de los pacientes son homocigóticos para la mutación C282Y del gen HFE y casi un 10% más son dobles heterocigóticos para las mutaciones C282Y y H63D del mismo gen.

La HH podría cumplir todos los preceptos establecidos por la OMS para la realización del cribado poblacional de una enfermedad, basados en los criterios de Wilson-Jounger [Altés, 2005]:

1. **La enfermedad debe tener una prevalencia significativa:** en España aproximadamente uno de cada 1000 recién nacidos es homocigótico para la mutación C282Y, mientras que uno de cada 100 es doble heterocigótico para las mutaciones C282Y y H63D.
2. **La enfermedad debe asociarse a un pronóstico de gravedad en caso de no recibir tratamiento:** el exceso de hierro en los distintos órganos puede llegar a causar fibrosis e insuficiencia funcional que suele dar síntomas a partir del cuarto decenio, principalmente en forma de cirrosis, diabetes, insuficiencia cardíaca,...
3. **Debe disponerse de pruebas diagnósticas no invasivas capaces de detectar la enfermedad en fase asintomática:** los métodos (serológico y genético) de diagnóstico precoz previamente descritos.
4. **Debe disponerse de tratamientos efectivos que modifiquen significativamente la historia natural de la enfermedad:** la sangría periódica mediante flebotomía (o eritroaféresis), con el valor añadido de que podrían ser adecuados donantes de sangre cuando llegaran a la mayoría de edad.
5. **El diagnóstico precoz de la enfermedad debe resultar coste-efectivo:** es el aspecto más difícil de evaluar, pues esta evaluación será muy dependiente de la penetrancia de la enfermedad, así como de la edad de la población estudiada.

El gen mutado de la HH, presenta una enorme discrepancia entre la prevalencia del genotipo que causa la enfermedad y la prevalencia de su expresión fenotípica. Es decir, que los niños diagnosticados por el método de cribado genético no presentan una enfermedad real, sino sólo una

predisposición para desarrollar hemocromatosis. [Gervás y Pérez Fernández, 2003; Altés, 2005; Adams, 2005].

Y es este aspecto de la escasa penetrancia del gen mutado, el aspecto fundamental que plantea dudas para el cribado de la HH. Por tanto, si por esa baja penetrancia del genotipo, no basta con tener mutados los dos genes alterados (C282Y) para que se desarrolle la enfermedad, ¿de qué sirve, pues el cribado poblacional? ¿de qué sirve decirle a alguien que tiene un gen de la hemocromatosis, o los dos? ¿de qué sirve someter a una sangría semanal de por vida a los homocigóticos si sólo el 1% desarrollará la enfermedad, y no sabemos cómo localizar ese uno entre 100? Además, también encontramos hemocromatosis entre los individuos sin mutación alguna del gen HFE, y entre los heterocigóticos, así como distintos grados de desarrollo de la enfermedad en cada enfermo [Gervás y Pérez Fernández, 2003].

La HH nos sirve como ejemplo para demostrar la necesidad imperiosa de proteger a los pacientes (de hacer prevención cuaternaria) de los abusos de la Genética, en un momento en el que ciertos intereses científicos, de empresas de biotecnología y/o políticos, pueden ensombrecer el poder realizar una adecuada toma de decisiones en nuestra práctica clínica.

### *Dismorfología Clínica: los "signos guía" marcadores de riesgo de defectos congénitos*

Como se ha comentado previamente, en la práctica médica actual tenemos el peligro de pasar a la "cultura del riesgo". Así puede ocurrir con el riesgo epidemiológico. La simple asociación estadística entre un factor y una enfermedad, se convierte en casi una enfermedad, o en causa necesaria y suficiente de la misma. Lo grave es que esa mala interpretación del concepto de riesgo pueda llevar a la intervención médica exacerbada e innecesaria, al exceso diagnóstico y terapéutico (lo que denominamos el efecto cascada).

Un ejemplo paradigmático es el valor que proporcionamos a determinados "signos guía" como marcadores de riesgo de defectos congénitos. Validar y delimitar estos "signos guía" redundará en un menor intervencionismo médico, especialmente al disminuir las pruebas diagnósticas (que conllevan ansiedad en los niños y, especialmente, en sus familiares). Veamos algún ejemplo de prevención cuaternaria en Dismorfología Clínica:

#### **1. Signos guía en la displasia de desarrollo de caderas:**

se constata una importante variabilidad por parte de los pediatras y/u ortopedas infantiles en la realización de pruebas de imagen (ecografía y/o radiografía de caderas), para las que se ha dado una excesiva im-

portancia a determinados signos "blandos" ("clic" de caderas, asimetría de pliegues, asimetría de piernas, limitación de la abducción) [González de Dios y Miranda, 2004]. La guía de práctica clínica basada en la evidencia de la Asociación Americana de Pediatría [Committee on Quality Improvement of American Academy of Pediatrics, 2000] recomienda realizar ecografía de caderas a las 6 semanas de edad sólo a las niñas con historia familiar de displasia de desarrollo de caderas, y a cualquier niño en presentación de nalgas (pero no al resto de signos "blandos"); y tampoco es preciso realizar el estudio en aquellos recién nacidos con signos evidentes o "duros" de cadera inestable (Ortolani y/o Barlow).

#### **2. Hallazgos dismorfológicos y genéticos en el síndrome de Prader-Willi:**

esta entidad se caracteriza por una presentación multisistémica, compleja y variable con la edad del paciente, para la que se han propuesto por consenso unos criterios diagnósticos (mayores, menores y de soporte) [Holm y cols., 1993]; así mismo, las bases genéticas son también complejas (70% por delección en el cromosoma 15 paterno, 28% por disomía uniparental y en el restante 2% por mutación, delección u otro defecto en el centro de *imprinting*). Aunque la sospecha clínica se establecerá por los datos clínicos, el diagnóstico definitivo se establecerá por la genética [Cassidy y cols., 1994]. Así pues, resulta de especial interés estudiar qué datos clínicos presentan mejor sensibilidad a la hora de seleccionar aquellos casos en los que se va a solicitar el estudio genético, con dos objetivos: asegurar que son estudios genéticamente todos los niños apropiados, y evitar el realizar pruebas genéticas (caras y complejas) innecesarias. Las propuestas para realizar estudio genético, sobre la base de la sensibilidad por edad de los criterios propuestos en el síndrome de Prader-Willi, son [Gunnay-Aygun y cols., 2001]:

- a) Desde el nacimiento hasta los 2 años, en el caso de hipotonía inexplicada asociada a mala succión.
- b) Desde los 2 a los 6 años, en el caso de historia de hipotonía con mala succión (en ocasiones persiste la hipotonía), asociada a retraso global del desarrollo psicomotor.
- c) Desde los 6 a los 12 años, en los supuestos anteriores, asociado a alimentación excesiva (hiperfagia, obsesión por los alimentos) con obesidad central incontrolada; por encima de los 13 años, en pacientes con retraso mental, alimentación excesiva con obesidad central, hipogonadismo-hipogonadotrópico y/o alteraciones del comportamiento típicos (como el trastorno obsesivo-compulsivo).

Conocer los beneficios, perjuicios y costes de las pruebas y programas de cribado en medicina, en general, y en Genética y Dismorfología Clínica, en particular, son un buen motivo para implementar algunos conceptos novedosos (prevención cuaternaria y efecto cascada) en nuestro devenir clínico, lo que nos permitirá realizar una asistencia sanitaria basada en las mejores pruebas científicas [Del Llano Señarías y Meneu de Guillerna, 1999]. Ante la "arrogancia" de la medicina preventiva, algunos autores han llegado a preguntarse si no deberían llevar un etiquetado similar al que se ha impuesto en el tabaco, de que "este programa de cribado puede afectar gravemente su salud" [Stewart-Brown y Farmer, 1997].

## Referencias

- Adams PC (2005): Screening for haemochromatosis- producing or preventing illness?. *Lancet* [en línea] [fecha de consulta: 1-VIII-2005]. URL disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673605663842/fulltext>.
- Altés A (2005): Cribado genético de la hemocromatosis hereditaria en España. Situación actual. *Med Clin (Barc)* 125: 184-186.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics (2001): Ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics* 107:1451-1455.
- ASHG Board of Directors and the ACMG Board of Directors (1995): Point to consider: ethical, legal, and psychological implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet* 57: 1233-1241.
- Binedell J, Soldan JR, Scourfield J, Harper PS (1996): The genetic testing of children. *J Med Genet* 33: 912-918.
- Cabello López J, Picó Navarro JA (2000): El diagnóstico precoz: conceptos y estrategias. *Tratado de Epidemiología Clínica. Módulo II. Conceptos específicos en Epidemiología Clínica. Universidad de Alicante*, pp. 183-195.
- Cassidy SB, Beaudet AL, Knoll JHM, et al. (1994): Diagnostic testing for Prader-Willi and Angelman syndromes: report of the ASHG/ACMG Test and Technology Transfer Comité. *Am J Hum Genet* 58: 1085-8.
- Clinical Genetics Society (UK) (1994): The genetic testing of children. Report of a working party of the Clinical Genetics Society (UK). *J Med Genet* 31: 785-787.
- Committee on Quality Improvement of American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Developmental Dysplasia of the Hip (2000): Clinical practice guideline: Early detection of developmental dysplasia of the hip. *Pediatrics* 105 (4 Pt 1): 896-905.
- Del Llano Señarías JE, Meneu de Guillerna R (1999): Asistencia sanitaria basada en la evidencia. *Med Clin (Barc)* 112 (Supl 1):90-96.
- Fryer A (2000): Inappropriate genetic testing of children. *Arch Dis Child* 83: 283-285.
- Gervás J, Pérez Fernández M (2003): Genética y prevención cuaternaria. El ejemplo de la hemocromatosis. *Aten Primaria*; 32: 158-162.
- Gervás J (2004): La prevención cuaternaria. *OMC*; 95: 8.
- Godlee F (2005): Preventive medicine make us miserable. *Br Med J*;330.[en línea] [fecha de consulta: 1-VIII-2005]. URL disponible en: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint/330/7497/0-f>
- González de Dios J, Ochoa C (2005): Ectasia piélica perinatal, el efecto cascada y la prevención cuaternaria. *An Pediatr (Barc)* 63: 83-85.
- González de Dios J, Mollar Maseres J, Rebagliato Russo M (2005): Evaluación del programa de detección precoz universal de la hipoacusia en el recién nacido. *An Pediatr (Barc)*, [aceptado].
- González de Dios J, Miranda L (2004): La cadera inestable del recién nacido: una propuesta de gestión por procesos a través de las mejores pruebas científicas. *Rev Esp Pediatr* 60: 141-151.
- Gunay-Aygun M, Schwart S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB (2001): The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 108(5). [en línea] [fecha de consulta: 1-VIII-2005]. URL disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/5/e92>.
- Hirschhorn K (2002): A comprehensive review of genetic association studies. *Gen Med* 4: 45-61.
- Holm V, Cassidy SB, Butler MG, et al. (1993): Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 91: 398-402.
- Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) (2002): Instituto de Salud Carlos III-Ministerio de Sanidad y Consumo. Evaluación de la efectividad de tecnologías para la promoción de la salud y prevención de la enfermedad. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III, Diciembre de 2002.
- Martínez González M, De Irala J (2005): Medicina preventiva y fracaso clamoroso de la salud pública: llegamos mal porque llegamos tarde. *Med Clin (Barc)* 124: 656-660.
- McPherson K (2001): For and against: public health does not need to be led by doctors. *For. BMJ* 322: 1593-1594.
- Melzer D, Zimmerm R (2002): Genetics and medicalisation. *Br Med J* 324: 863-864.
- Modl JW, Stein HF (1986): The cascade effect in the clinical care of patients. *N Engl J Med* 314: 512-514.
- Monteagudo Montesinos E, Vidal Micó S (2005): Prevención cuaternaria. *An Pediatr (Barc)* [CD-ROM] 62: 286-288.
- Newman TB (2005): If it's not worth doing, it's not worth doing well. *Pediatrics* 115: 196.
- Pérez Fernández M, Gervás J (2002): El efecto cascada: implicaciones clínicas, epidemiológicas y éticas. *Med Clin (Barc)* 118: 65-67.
- Sackett DL (2002): The arrogante of preventive medicine. *CMAJ*; 167.[en línea] [fecha de consulta: 1-VIII-2005]. URL disponible en: <http://www.cmj.ca/cgi/content/full/167/363>.
- Smith KC (2001): Genetic disease, genetic testing and the clinician. *JAMA* 285: 91.
- Stewart-Brown S, Farmer A (1997): Screening could seriously damage your health. *Br Med J* 314: 533-534.