



## Editorial

# ¿Por qué se debe incorporar el estudio genético a la práctica clínica habitual en nefrología? La utilidad de consultas monográficas. Una necesidad emergente

## Why should genetic testing be incorporated into routine clinical practice in nephrology? The utility of monographic consultations. An emerging need

Eduardo Gutierrez\*, Hernando Trujillo, Lucía Aubert, Justo Sandino, Eduardo Hernández, Pilar Auñón, Teresa Cavero, Enrique Morales y Manuel Praga

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

### Introducción

«La sangre de tus padres no se pierde en ti»

Menelao, La Odisea

«Es probable que una determinación exacta de las leyes de la herencia provoque más en la visión del hombre sobre el mundo y en su poder sobre la naturaleza que cualquier otro previsible avance en el conocimiento de ésta»

William Bateson, 1900

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un problema de salud pública a nivel mundial. Aproximadamente un 1% de la población precisa tratamiento renal sustitutivo, pero llega a consumir hasta un 5% del presupuesto de los sistemas sanitarios. La evaluación de la prevalencia de ERC y el desarrollo en los sistemas de salud de programas específicos para reducir sus consecuencias se consideran actualmente estrategias básicas de salud pública<sup>1,2</sup>. Según los últimos registros de la Sociedad Española de Nefrología, la incidencia de ERC en España es de 151,9 pmp, con un amplio abanico que va desde 41 pmp en los menores de 44 años hasta los 474,1 pmp en

los mayores de 75 años, de acuerdo con la edad de población estudiada<sup>3</sup>.

Uno de los principales problemas, a la hora de abordar la ERC desde los programas de salud pública, es el elevado porcentaje de enfermos que son diagnosticados en fases muy avanzadas de la enfermedad, circunstancia que invalida la aplicación de programas preventivos. En el momento actual, los mecanismos responsables de la enfermedad renal continúan siendo en gran medida desconocidos, y son pocas las terapias dirigidas a una diana específica. Aproximadamente el 25% de los pacientes con ERC tienen o presentan historia familiar y las causas mendelianas representan cerca del 10% de las etiologías de ERC, siendo la principal causa de nefropatía en niños<sup>4-7</sup>.

Se estima, a nivel mundial, que aproximadamente un 10% de los adultos con el diagnóstico reciente de ERC tienen el diagnóstico etiológico de «desconocido» u «otros» o «no filiada». Esta ausencia de diagnóstico específico o, en el mejor de los casos, ambiguo, impide un adecuado manejo clínico que imposibilita el uso de aproximaciones terapéuticas a la medida. Cuando nos circunscribimos a nuestro país, los resultados no son más halagüeños, con también un elevado porcentaje de pacientes sin diagnóstico de certeza, tal y como se refleja en los registros de la Sociedad Española de Nefrología de acuerdo con los siguientes grupos de edad:

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [eduardogutmat90@gmail.com](mailto:eduardogutmat90@gmail.com) (E. Gutierrez).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.02.005>

0211-6995/© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

15-44 años, 7,2%; 45-64 años, 25,6%; 65-74 años, 27,9%; y en > 75 años, 39,3%<sup>8</sup>.

Son escasos los estudios que hablan de la rentabilidad de los análisis genéticos para el diagnóstico precoz, temprano y de certeza de las enfermedades renales y de los diagnósticos familiares<sup>9,10</sup>. Muchos pacientes son diagnosticados en fases avanzadas de ERC (estadios 4 y 5), momento en el que las biopsias renales no suelen dar una información válida, de ahí el interés de estos estudios en el diagnóstico precoz. La secuenciación completa del exoma (parte del genoma formado por los exones, es decir, las partes codificantes de los genes que formarán parte del ácido ribonucleico -ARN-mensajero) está emergiendo como el método diagnóstico de primera línea en algunas disciplinas. Sin embargo, su utilidad no ha sido adecuadamente examinada en las enfermedades renales hasta la reciente aparición de 2 trabajos que analizan y demuestran su utilidad tanto en población adulta como pediátrica. El primero de los estudios, realizado en población adulta en la Universidad de Columbia en Nueva York, estudió 3.315 pacientes con ERC, identificándose alteración genética en 307 de ellos (9,3%), de acuerdo con las variantes diagnósticas definidas y clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas según las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics*<sup>11</sup>. El 67% de las entidades diagnosticadas tenían una herencia autosómica dominante, el 14% autosómica recesiva y el 18% ligada al cromosoma X. El principal diagnóstico etiológico se relacionó con enfermedades quísticas renales, seguido de mutaciones en el colágeno y enfermedades glomerulares. El porcentaje de los pacientes en los que se identificó una alteración genética fue muy similar al de los pacientes oncológicos, en los que el diagnóstico genómico es empleado de forma rutinaria. Una de las lecturas más importantes de este estudio es el de las implicaciones clínicas sobre la progresión de la nefropatía, la información y consejo familiar, la utilidad a la hora de poder seleccionar a un familiar como potencial donante de vivo y las implicaciones sistémicas que el diagnóstico etiológico puede originar. De esta manera, el diagnóstico genómico de estos enfermos ocasionó que el 53% de los pacientes fueran derivados y evaluados por otros especialistas por presentar o asociar otras manifestaciones clínicas extrarrenales. El diagnóstico genético supuso que en el 89% de los casos se modificara el manejo clínico de los pacientes, bien con la suspensión o inicio de tratamientos inmunosupresores, bien mediante la opción de incluir a los enfermos en ensayos clínicos, y sobre todo con la posibilidad de realizar tratamientos a la medida (*tailored therapies*), evitando procedimientos invasivos innecesarios. A la luz de los resultados de estos estudios, probablemente sea preciso reconsiderar ontológicamente la clasificación de las enfermedades con base en una clasificación molecular. De manera secuencial, Mann et al. han publicado sus resultados de la secuenciación completa de 104 pacientes pediátricos en el momento de recibir un trasplante renal en el *Boston Children's Hospital* en el período de 2007-2017<sup>12</sup>. Estudios del exoma en pacientes menores de 25 años con ERC han identificado mutaciones patogénicas relacionadas con su enfermedad renal en el 20% de ellos<sup>13</sup>. En este grupo de 104 pacientes se identificaron alteraciones genómicas patogénicas en 34 pacientes (32,7%), lo que se tradujo en importantes implicaciones en el manejo y abordaje clínico de los mismos. El diagnóstico de enfermedades como la

hiperoxaluria primaria tipo I, la enfermedad de Fabry, la enfermedad de Dent o la presencia de mutaciones en enfermedades glomerulares conlleva muy importantes cambios en el tratamiento, en el pronóstico y en la información a la familia. Por todo ello, son cada vez más las voces en el mundo científico que abogan por un abordaje genético en aquellos pacientes con enfermedad renal de origen desconocido. Apoyados en su utilidad clínica demostrada en diferentes escenarios y en la reducción progresiva del precio, el estudio del exoma se está convirtiendo en una prueba diagnóstica eficiente y coste-efectiva.

Considerando los recientes datos publicados en la literatura médica y el alto porcentaje de pacientes en España con ERC de etiología no filiada, creemos que la genética debe ir incorporándose progresivamente a la práctica clínica habitual. En este editorial esbozaremos algunos de los datos preliminares tras el desarrollo de una consulta específica de posibles enfermedades hereditarias adscrita al Servicio de Nefrología del Hospital Universitario 12 de Octubre. El desarrollo de esta consulta debe servir para dar respuestas a una serie de preguntas como: ¿cómo incorporar el diagnóstico genético a una consulta de nefrología en la sanidad pública?, ¿se debe incorporar?, ¿es coste-efectivo?, ¿es rentable clínicamente?, ¿tiene implicaciones éticas?, etc.

## Un paseo por la historia

*«La ciencia ausente de la herencia, esa mina aún no abierta de conocimientos en la zona fronteriza entre la biología y la antropología, y hoy en la práctica tan poco explotada como en los días de Platón, es, sencillamente, diez veces más importante para la humanidad que toda la química y la física, que toda la ciencia y la técnica industrial inventada y por inventar».*

Herbert G. Wells, 1903

La historia de la genética tiene su origen en el sombrío jardín de un monasterio de Moravia, donde el monje botánico Mendel cultiva sus guisantes y en 1864 acaba creando el término «gen», que caerá en el olvido durante algunas décadas. Esta historia se cruza con la teoría de la evolución de Darwin y ambas circunstancias fascinaron a los reformadores de habla inglesa. Las grandes guerras que asolan Europa originan un olvido de las teorías de los genes, teorías que son retomadas tras la Segunda Guerra Mundial por la Alemania nazi, con sus teorías sobre la eugenesia. Después de la Segunda Guerra Mundial, una cadena de descubrimientos pone en marcha una revolución en la biología con la identificación del ácido dextrirribonucleico (ADN) como fuente de la información genética. En 1971 la genética experimenta una de sus grandes transformaciones con la creación de la primera molécula de ADN recombinante por Berg y Jackson. Previamente; James Watson, Francis Crick, Maurice Wilkins y Rosalind Franklin habían descubierto la estructura tridimensional del ADN y difundieron la imagen icónica de la doble hélice. La década de los 70 se va a ver jalonada por tecnologías que transforman la genética, como la secuenciación y la clonación de genes. En la década de los 80, los genetistas comienzan a emplear estas técnicas para cartografiar genes relacionados con enfermedades. Walter Gilbert, uno de los pioneros de la secuenciación de ADN, había escrito en el borde de una servilleta un cálculo de los costes

y el personal necesarios para secuenciar los tres mil millones de pares de bases del ADN humano. Según Gilbert, habría que emplear a unas 50.000 personas durante un año, y su trabajo costaría cerca de 3.000 millones de dólares, un dólar por base. El 29 de enero de 1983 vio la luz el Proyecto Genoma Humano. En 1993 se consiguió aislar el gen de la enfermedad de Huntington y posteriormente el gen de la fibrosis quística. La identificación de genes relacionados con enfermedades auguraba una nueva era de intervención genética y era el prólogo de la historia que se ha comenzado a escribir en estos días.

Desde un ámbito más concreto, a comienzos de la década de los 90 se identificó el principal gen relacionado con la poliquistosis renal, el gen PKD1, localizado en el cromosoma 16, para que posteriormente D. J. Peters, de la Universidad de Leiden, identificara el segundo gen implicado en el desarrollo de dicha enfermedad, el gen PKD2, localizado en el cromosoma 4<sup>14-16</sup>. Estos descubrimientos han permitido establecer a lo largo de los años una estrecha correlación genotipo-fenotipo. En la actualidad es probable que se conozcan más de 100 nefropatías hereditarias, número que se amplía día a día gracias a las técnicas de secuenciación masiva del exoma. En paralelo con esta afirmación, en 2016 se describió el tercer gen relacionado con la poliquistosis renal, el gen GANAB, y a finales de 2018, un cuarto gen con posible implicación patogénica, denominado DNAJB11<sup>17,18</sup>. Finalmente, en los últimos meses de 2019 se comunicó la presencia de un quinto gen, ALG9, con también implicaciones patogénicas en el desarrollo de quistes renales y hepáticos<sup>19</sup>.

En definitiva, este paseo tranquilo por la historia se va a convertir en un viaje frenético en los próximos años, salpicado de constantes descubrimientos genéticos y numerosos intentos de establecer correlaciones clínicas, tratamientos dirigidos y terapias génicas que van a modificar la historia natural de la medicina. Desde ese tranquilo monasterio de Moravia a un sinfín de redes virtuales que probablemente superen todas las expectativas soñadas por todos los virtuosos investigadores que entregaron gran parte de sus vidas a escudriñar los misterios de una doble hélice que les permitió trasladarse a ensoñaciones que probablemente se hagan realidad en las próximas décadas. Las ensoñaciones del paseante solitario que albergó probablemente Mendel y que Jean-Jacques Rousseau no podría haber imaginado en el siglo XVIII, cuando escribió sus eruditas palabras a modo de testamento.

## Justificación

El elevado porcentaje de pacientes con ERC de etiología no filiada tiene consecuencias deletéreas sobre el abordaje terapéutico de los enfermos, no permite prever la posibilidad de recidiva de la enfermedad primaria tras recibir un trasplante renal y evita que se realice consejo familiar y estudios en el resto de los familiares potencialmente enfermos. A su vez, puede originar un número de intervenciones invasivas innecesarias, así como el uso de tratamientos inmunosupresores estériles o, por el contrario, que pacientes que pudieran beneficiarse de los mismos sean excluidos de ellos.

La creación de una consulta monográfica de enfermedades hereditarias conlleva un uso más racional de los recursos y no necesariamente un incremento de los costes, como se

pudiera prejuzgar inicialmente. El diagnóstico correcto de las enfermedades hereditarias se correlaciona con un mejor abordaje terapéutico y con un reconocimiento de todos los casos familiares, pudiéndose adoptar medidas de seguimiento preventivas, lo que se puede traducir en un marcado ahorro económico, en una reducción de las complicaciones y en un franco descenso del desarrollo de ERC. El desarrollo de ERC supone, como es bien sabido, un enorme coste económico para el sistema y una gran carga emocional para las familias, que se reflejan en el espejo evolutivo de sus predecesores.

Por todo ello, la incorporación de la genética a casos seleccionados de pacientes con ERC de etiología desconocida tiene importantes implicaciones para el sistema de salud y, por ende, la creación de una consulta de enfermedades hereditarias se puede considerar una necesidad perentoria en la nefrología actual.

## Objetivos

El objetivo principal de estas consultas debe ser establecer un diagnóstico de certeza en aquellos pacientes con ERC de etiología no filiada o confirmar la sospecha clínica en aquellos pacientes con alta sospecha de enfermedad genética renal.

Dentro de los objetivos secundarios, podemos destacar los siguientes:

- Incorporar el Servicio de Genética a la práctica clínica habitual ya no solo mediante la realización de los estudios genéticos diagnósticos, sino también con su papel fundamental en el consejo genético.
- Derivado de lo anterior, es fundamental poder establecer programas de selección embrionaria preimplantacional en mujeres en edad fértil.
- Evitar pruebas diagnósticas innecesarias y tratamientos intensivos sin eficacia. Todo ello se traduce en una adecuación del tratamiento del paciente a sus necesidades.
- Optimizar las pruebas complementarias solicitadas, evitando exploraciones prolijas e innecesarias ante la ausencia de un diagnóstico de certeza.
- Poder incorporar a los pacientes a ensayos clínicos que vayan dirigidos a la diana terapéutica específica.
- Incorporar a otros servicios del hospital, dado que en muchas ocasiones se trata de enfermedades sistémicas que precisan de la colaboración de otros especialistas.
- Permitir la formación de los nefrólogos e incluso de otros especialistas interesados en enfermedades renales hereditarias.

## Experiencia preliminar

Siguiendo esta línea de pensamiento, en marzo de 2017 se decidió crear una consulta específica de enfermedades renales quísticas y hereditarias adscrita al Servicio de Nefrología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Se elaboró un protocolo de identificación precoz de dichas enfermedades, siendo derivados a esta consulta todos los enfermos previamente diagnosticados en el resto de las consultas de nefrología de nuestro servicio. Por otro lado, se comentó dicho protocolo

con las unidades de hemodiálisis pertenecientes a nuestra área de salud, así como a la consulta de trasplante renal para intentar identificar a descendientes del paciente afecto (*caso índice*) potencialmente portadores de la enfermedad. A su vez, en la actualidad, se ha elaborado una hoja informativa destinada a los 18 centros de atención primaria dependientes de nuestro hospital para la identificación precoz de pacientes con enfermedades quísticas renales o enfermedades renales hereditarias.

El Hospital Universitario 12 de Octubre atiende desde diciembre de 2013 un área aproximada de 400.384 habitantes. Teniendo en cuenta la incidencia y prevalencia de ERC en España y en la Comunidad de Madrid, así como los porcentajes de ERC no filiada en España por grupos de edad, se estimó que durante un año podríamos evaluar aproximadamente a 200 pacientes con potenciales enfermedades hereditarias.

Para la creación de esta consulta es fundamental la mencionada colaboración del Servicio de Genética, que realiza una evaluación adicional con la realización de un árbol genealógico a todo paciente que va ser sometido a un estudio genético específico por sospecha de enfermedad renal hereditaria. Esto permite un estudio adecuado del paciente y su familia con la posibilidad de poder captar un número mayor de pacientes afectos. Desde junio de 2019 se ha incorporado la *posibilidad de realizar una secuenciación completa del exoma*. Esta incorporación permite enriquecer y aumentar de manera muy considerable la rentabilidad de los estudios genéticos.

Durante el período de análisis de marzo de 2017 a mayo de 2019 se evaluaron 280 pacientes con sospecha de enfermedad hereditaria. Los pacientes llegaban derivados en su mayoría de otras consultas de nefrología general (80%), nefrología pediátrica (10%), otras especialidades (5,1%) y de atención primaria (4,8%).

Hasta la fecha de la evaluación, se habían realizado estudios genéticos dirigidos en 86 pacientes (31%). El tiempo medio entre la solicitud del estudio genético y la obtención del mismo fue de 2 meses. Los resultados de los estudios se exponen a continuación:

- Mutación en PKD1: 42 (48,8%) pacientes, en 3 de ellos truncada.
- Mutación en PKD2: 10 pacientes.
- Mutación en COL4A3: 3 pacientes.
- Mutación en COL4A5: 6 pacientes.
- Mutación en UMOD: 2 pacientes.
- Mutación en NPHS2: 2 pacientes.
- Mutación en TRCP-6: un paciente.
- Otros genes: 6 pacientes.
- Sin mutaciones: 14 (16,3%) pacientes.

De acuerdo con los resultados expuestos, se demostraron mutaciones en el 25,7% de los pacientes evaluados en consulta y en el 83,7% de los enfermos en los que se solicitó estudio genético, resultados superponibles a los descritos en la literatura médica, pese a que inicialmente no se emplearon técnicas de *secuenciación completa del exoma*. El hallazgo de dichas mutaciones genéticas se tradujo en modificaciones en el manejo clínico y terapéutico del paciente, así como en importantes implicaciones vitales y pronósticas para el enfermo y su familia. Tal y como se ha descrito en los trabajos previamente

referidos, los resultados genéticos originaron una modificación en el enfoque terapéutico en el 80% de los pacientes y una colaboración multidisciplinar en al menos el 40-50% de los casos.

### Potenciales beneficios, barreras para su desarrollo y consideraciones finales

Como se ha intentado reflejar a lo largo de este texto, las enfermedades monogénicas están infraestimadas y continúan siendo una causa muy importante de ERC. Se considera que pueden llegar a suponer el 70% de las causas de ERC terminal en niños y un 10-15% en población adulta. Según los datos de la *European Renal Association*, un 27% de los pacientes con enfermedad renal tienen un diagnóstico incierto y de acuerdo con el registro norteamericano *US Renal Data System* estos porcentajes serían del 22% en población pediátrica y del 18% en adultos<sup>20,21</sup>. Como bien refleja una reciente revisión de Torra et al., a estos porcentajes habría que sumarles, probablemente, los diagnósticos –en muchas ocasiones inconsistentes– de nefropatía hipertensiva/nefroangioesclerosis, glomerulonefritis crónica y nefropatía diabética sin biopsia renal. En cuanto a esta última enfermedad, me gustaría destacar el intento realizado por García et al. de encontrar un *score* de riesgo, pendiente de validación definitiva, para predecir qué pacientes con diabetes mellitus deben ser sometidos a una potencial biopsia renal por presentar una probabilidad elevada de sufrir una entidad nosológica distinta a la nefropatía diabética<sup>22</sup>. Además, cerca del 30% de los pacientes con ERC tienen un familiar afecto, lo que orienta hacia el sustrato genético de muchas de estas dolencias.

Mutaciones en cerca de 400 genes se han relacionado con enfermedades renales hereditarias. La detección temprana de estas mutaciones puede tener implicaciones importantes en el paciente y su familia, en cuanto a términos de tratamiento, pronóstico, consejo genético y cribado en familiares de riesgo. El empleo de técnicas de *next generation sequencing* ha incrementado significativamente las posibilidades de diagnóstico. Los porcentajes de diagnóstico de certeza se han incrementado hasta un 55-80% en los pacientes con síndrome de Alport y hasta un 64% en los enfermos con sospecha de tubulopatías<sup>23-25</sup>. Por lo tanto, hay una corriente de pensamiento bastante generalizada sobre los beneficios de su utilización en la práctica clínica habitual. Entre ellos, podríamos resaltar los siguientes:

- Posibilidad de llegar a un diagnóstico preciso de la causa subyacente de la enfermedad mediante un método mínimamente invasivo y de rentabilidad creciente. Puede evitar la «odisea» de pruebas diagnósticas innecesarias e invasivas (por ejemplo, la biopsia renal) que pueden acarrear diagnósticos erróneos y tratamientos incorrectos y deletéreos. Uno de los ejemplos más ilustrativos es el del síndrome de Alport, entidad que en no pocas ocasiones es confundida con una hialinosis segmentaria y focal primaria, con el consiguiente uso de tratamiento inmunosupresor.
- Permite la búsqueda y potencial tratamiento de manifestaciones extrarrenales concretas, con la necesidad de participación de otras especialidades.

- Orienta hacia la toma *ajustada* de decisiones terapéuticas (por ejemplo, evitar tratamientos inmunosupresores en formas genéticas de síndrome nefrótico) y establece un pronóstico más exacto.
- Puede ser crucial para realizar un asesoramiento genético adecuado que va desde la recurrencia, pasando por los riesgos y finalizando en las opciones reproductivas (*selección embrionaria preimplantacional*), y en algunos casos, en los estudios presintomáticos.
- Repercusión sobre el trasplante renal, especialmente en el trasplante renal con donante de vivo emparentado.
- Pueden suponer un ahorro económico importante, aunque son necesarios estudios de coste-efectividad.

Pese a la firme evidencia, que apoya su utilidad, su empleo continúa siendo escaso en la rutina clínica, especialmente en la nefrología de adultos. Entre la principales limitaciones para su implantación se podrían destacar:

- Preocupación sobre sus costes y generalización en el desarrollo de la práctica clínica convencional.
- Falta de conocimientos genéticos por parte de los nefrólogos.
- Necesidad de equipos multidisciplinares.
- Falta de beneficio percibido.
- Dificultad para interpretar las variantes genéticas identificadas.
- Necesidad de asesoramiento antes y después de la prueba.
- Presencia de fenotipos no esperados o desconocidos (heterogeneidad alélica, penetrancia incompleta, regulación epigenética, mosaicismo, etc.).

En España se han realizado grandes avances en los últimos años para intentar incrementar el porcentaje de pacientes con un diagnóstico de certeza. En este sentido, nos gustaría resaltar la labor del grupo de R. Torra, que con sus trabajos, una trayectoria dilatada y una buena labor docente han acercado la genética al ejercicio habitual de la nefrología. Su reciente publicación sobre el síndrome de Alport con herencia autosómica dominante supone, nuevamente, una aportación relevante que puede conllevar un cambio de paradigma en el abordaje de estos enfermos<sup>26</sup>. En consonancia con este grupo, son muchos los servicios de nefrología que se han ido sumando a este intento de incorporar la genética al ejercicio convencional de la nefrología.

En definitiva, el objetivo final es conseguir que lo complejo parezca fácil, para que su empleo se convierta en una práctica rutinaria, siempre amparados en una juiciosa utilización.

En consonancia con los posibles cambios que se avencian en el empleo de la genética en la medicina del futuro, nos gustaría finalmente destacar una experiencia recientemente publicada sobre el uso ultrarrápido de la secuenciación del genoma. En ese trabajo se describe, por primera vez, un método de secuenciación ultrarrápida del genoma en pacientes críticamente enfermos. Se desarrolla en 12 pacientes de 2 centros en Stanford; en 5 de ellos se establece un diagnóstico genético precoz con un tiempo hasta el resultado inferior a 8 h. Los autores concluyen que estas técnicas pueden guiar el abordaje clínico, mejorar el pronóstico y reducir los costes en este tipo de pacientes<sup>27</sup>.

## Epílogo

Rita Levi-Montalcini recibió el Premio Nobel de Medicina en 1986 por sus descubrimientos sobre factores de crecimiento en neurobiología. De esta manera se convirtió en una de las 12 mujeres que han recibido el premio Nobel de Medicina y Fisiología, tomando el relevo de Gerty Theresa Cory, primera mujer que recibió dicho galardón en esta categoría gracias a sus descubrimientos sobre los procesos de conversión catalítica del glucógeno. En uno de sus deliciosos libros, que hacen a su vez de memorias, titulado «Elogio de la imperfección», la turinesa Rita Levi-Montalcini expone con suma perfección las siguientes palabras: «La verdad no es un hecho que podamos descubrir, como no podemos saber de antemano qué observaciones son relevantes y cuáles no; todo descubrimiento, todo lo que nos ayuda a comprender mejor, nace como predicción de lo que puede ser. Esta imaginación predictiva es un acto creativo de la mente; es un trabajo mental, una inspiración interior, no la consecuencia de una investigación programada».

Con esta inspiración interior creo que nace este editorial, y de la necesidad de incorporar la genética a la nueva medicina. Decía G. C. Lichtenberg, científico y escritor alemán del siglo XVIII, que en la tierra no hay superficie más interesante que el rostro humano, y haciendo suyas sus palabras me atrevo a decir que en medicina no hay superficie más interesante que la que conforman el conjunto de los genes objeto de estudio.

Este escrito nace de una fascinación; una fascinación por la idea de que el carácter genético de una enfermedad pueda revelarse mediante signos clínicos y, especialmente, fenotípicos. Es decir, por eso que podríamos llamar el «efecto Dorian Gray». Lo más significativo de la historia de Wilde no es el desdoblamiento de Dorian en el retrato, sino el hecho de que la disipación y la abyección crecientes en la vida del hermoso joven se vayan plasmando en su verdadero rostro (en este caso, el del retrato), que poco a poco va convirtiéndose en monstruoso. Al final, el interior y el exterior terminan asimilándose, de manera que el segundo resulta el perfecto reflejo del primero.

Sea parte del cuerpo o parte del alma, o de ambas cosas indistinguibles, el genoma no ha terminado de desvelar su secreto. Por un lado, es el espacio donde el interior y el exterior se tocan y se funden; un lienzo en que se escribe desde dentro, se escribe desde fuera, se escribe desde antes de escribir, y no se deja de escribir hasta el final: hasta que solo queda un *fuera* sin un *dentro*. Así que vivimos encarnados en unos genes que no pueden dejar ni un momento de expresarse y significarse, ni tampoco de responder –mejor o peor– a los retos que su naturaleza les propone.

Los científicos dividen pero los médicos clínicos discriminamos. Para hacer la suma de las partes, debemos empezar por dividirlo en las partes de la suma. Una vez que percibimos los organismos humanos como fruto de las interacciones entre genes, ambientes exteriores y ambientes de los genes, nuestra visión de los seres humanos experimenta un cambio fundamental. En ocasiones uno llega a preguntarse qué es normal o natural, qué no está sometido a variaciones, mutaciones, cambios, inconstancias, etc. Desde que el ADN, denominado por muchos como la *molécula de las contradicciones*, es el responsable de la codificación de un organismo, no es de extrañar que

seamos un conjunto de contradicciones. Buscamos la constancia en la herencia y encontramos lo contrario: variación. Las mutaciones son necesarias para mantener la esencia de nuestra individualidad, son hebras opuestas emparejadas.

La genética modifica nuestras vidas. La esperanza de poder cambiar el curso de la historia siempre ha sido un anhelo, la esperanza de poder mejorar las consecuencias de una genética adversa probablemente sea el hilo conductor de este proyecto.

«Los seres humanos no son en última instancia más que portadores –pasillos– de los genes. Nos pasan por encima de generación en generación como caballos de carreras. Los genes no piensan en lo que constituye el bien o el mal. No les importa que seamos felices o desgraciados. Para ellos solo somos medios para un fin. Lo único en que piensan es en lo que pueda ser más eficiente para ellos».

Haruki Murakami, 1Q84

## BIBLIOGRAFÍA

- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382:260–72. Erratum en: *Lancet*. 2013;382:208.
- Brück K, Jager KJ, Dounousi E, Kainz A, Nitsch D, Ärnlöv J, et al., on behalf of the European CKD Burden Consortium. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: A systematic literature review. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 Suppl 4:iv6–16.
- Sociedad Española de Nefrología (SEN). Diálisis y trasplante. Informe de 2019, Congreso virtual de 2020 [consultado 13 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=29>.
- McClellan WM, Satko SG, Gladstone E, Krisner JO, Narva AS, Freedman BI. Individuals with a family history of ESRD are a high-risk population for CKD: Implications for targeted surveillance and intervention activities. *Am J Kidney Dis*. 2009;53 Suppl 3:S100–6.
- Connaughton DM, Bukhari S, Conlon P, Cassidy E, O’Toole M, Mohamad M, et al. The Irish Kidney Gene Project—Prevalence of family history in patients with kidney disease in Ireland. *Nephron*. 2015;130:293–301.
- Wühl E, van Stralen KJ, Wanner C, Ariceta G, Heaf JG, Bjerre AK, et al. Renal replacement therapy for rare diseases affecting the kidney: An analysis of the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29 Suppl 4:iv1–8.
- Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:363–73.
- Sociedad Española de Nefrología (SEN). Diálisis y trasplante. Informe de 2017, Congreso Madrid, 2018 [consultado 13 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=29>.
- Braun DA, Schueler M, Halbritter J, Gee HY, Porath JD, Lawson JA, et al. Whole exome sequencing identifies causative mutations in the majority of consanguineous or familial cases with childhood onset increased renal echogenicity. *Kidney Int*. 2016;89:468–75.
- Lata S, Marasa M, Li Y, Fasel DA, Groopman E, Jobanputra V, et al. Whole exome sequencing in adults with chronic kidney disease: A pilot study. *Ann Intern Med*. 2018;168:100–9.
- Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milo-Rasouly H, et al. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *N Engl J Med*. 2019;380:142–51.
- Mann N, Braun DA, Amann K, Tan W, Shril S, Connaughton DM, et al. Whole-exome sequencing enables a precision medicine approach for kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:201–15.
- Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:133–46.
- Breuning MH, Snijdwint FG, Brunner H, Verwest A, Ijdo JW, Saris JJ, et al. Map of 16 polymorphic loci on the short arm of chromosome 16 close to the polycystic kidney disease gene (PKD1). *J Med Genet*. 1990;27:603–13.
- Peters DJM, Spruit L, Saris JJ, Ravine D, Sandkujil LA, Fossdal R, et al. Chromosome 4 localization of a second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Genet*. 1993;5:359–62.
- Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science*. 1996;272:1339–42.
- Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, et al. Mutations in GANAB, encoding the glucosidase II $\alpha$  subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. *Am J Hum Genet*. 2016;98:1193–207.
- Cornec Le Gall E, Olson RJ, Beese W, Heyer HM, Gainullin VG, Smith JM, et al. Monoallelic mutations to DNAJ $\beta$ 1 cause atypical autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet*. 2018;102:832–44.
- Beese W, Chang AR, Luo JZ, Triffo WJ, Moore BS, Gulati A, et al. ALG9 mutation carriers develop kidney and liver cysts. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:2091–102.
- Kramer A, Boenink R, Stel VS, Santiuste de Pablos C, Tomovic F, Solari E, et al. The ERA-EDTA registry annual report 2018: A summary. *Clin Kidney J*. 2021;14:107–23.
- United States Renal Data System. 2020 Annual Data Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2020 [consultado 13 Nov 2021]. Disponible en: <https://adr.usrds.org/2020>.
- García F, González E, Hernández E, Bada T, Bustamante NE, Praga M. ¿Cuándo realizar biopsia renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2? Modelo predictivo de enfermedad renal no diabética. *Nefrología*. 2020;40:180–9.
- Torra R, Furlano M, Ortiz A, Ars E. Genetic kidney diseases as an underrecognized cause of chronic kidney disease: The key role of international registry reports. *Clin Kidney J*. 2021;14:1879–85.
- Knoers N, Antignac C, Bergmann C, Dahan K, Giglio S, Heidet L, et al. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: Recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37:239–54, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfab218>.
- Lata S, Marasa M, Li Y, Fasel DA, Groopman E, Jobanputra V, et al. Whole-exome sequencing in adults with chronic kidney disease: A pilot study. *Ann Intern Med*. 2018;168:100–9.
- Furlano M, Martínez V, Pybus M, Arce Y, Crespi J, Venegas MP, et al. Clinical and genetic features of autosomal dominant Alport syndrome: A cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2021;78:560–70.e1.
- Goerzinski JE, Goenka SD, Shafin K, Jensen TD, Fisk DG, Grove ME, et al. Ultrarapid nanopore genome sequencing in a critical care setting. *N Engl J Med*. 2022;386:700–2.