

TRABAJO ORIGINAL

Centro Nacional de Genética Médica

DESARROLLO DE UN REGISTRO GENÉTICO PREVENTIVO AUTOMATIZADO DE UNA ENFERMEDAD AUTOSÓMICA DOMINANTE

Dra. Iris Rojas Betancourt, Lic. Graciela Pantoja Varona, Dr. José M. Dávalos Iglesias, Dr. Isidro Cendán Muñiz, Dr. Víctor Tamayo Chang, Lic. Eva T. Pérez Ramos, Dra. Rita Sánchez Lombana y Dr. Luis Heredero Baute

RESUMEN

Se presenta la metodología aplicada para el desarrollo de un registro genético preventivo para una enfermedad genética autosómica dominante, tomando como base la enfermedad poliquística renal autosómica dominante. Se describe el modelo de historia genética familiar diseñado, los métodos de acceso y seguimiento, así como el programa de computación creado para la automatización del registro, los cuales pudieran aplicarse en el estudio de otras enfermedades con características similares. Se exponen algunas aplicaciones y utilidades de este registro.

Descriptores DeCS: RIÑÓN POLIQUÍSTICO DOMINANTE AUTOSOMICO/ genética; SISTEMAS DE REGISTROS MEDICOS COMPUTARIZADOS; PROCESAMIENTO AUTOMATIZADO DE DATOS.

Los registros genéticos preventivos (RGP) permiten la estimación del riesgo genético individual y la aplicación sistemática del asesoramiento genético (AG), el diagnóstico precoz, el seguimiento y el apoyo médico, psicológico y social. Los resultados de varios estudios teóricos demuestran que son de particular valor en el seguimiento de los trastornos unifactoriales, especialmente los autosómicos dominantes (AD).^{1,2}

La informática ocupa un lugar cada vez más importante en el establecimiento

y mantenimiento de los RGP ya que permite mantener información precisa sobre una gran población cuyo *status* se modifica con el tiempo, garantizando la uniformidad, seguridad y fidelidad de los datos.^{3,4}

Como parte de la atención integral y de las investigaciones encaminadas a mejorar la calidad de vida de las familias con enfermedades autosómicas dominantes se desarrolla un RGP automatizado de la enfermedad poliquística renal autosómica dominante (EPRAD), una de las enfermedades hereditarias más frecuentes.⁵

MÉTODOS

El universo quedó constituido por los pacientes con EPRAD que se atendieron en el Instituto de Nefrología (IN) en el período comprendido entre diciembre de 1990 y diciembre de 1993, y sus familiares con riesgo *a priori* mayor de 1 en 10. La muestra seleccionada se conformó con los enfermos remitidos a la consulta de genética que se estableció con esta finalidad en dicha institución (propósitos) y sus familiares, mediante un muestreo no probabilístico por criterio de autoridad.

Los propósitos constituyeron la fuente de obtención de información; quienes expresaron su consentimiento informado de entrada al registro mediante la firma de un documento escrito.

El acceso al paciente fue por vía directa en consulta, a través de la entrevista al propósito, donde se llenó el modelo de historia genética familiar (HGF). La información referente a los familiares se obtuvo de forma indirecta, en al menos 2 generaciones anteriores al propósito y en todas las posteriores que existieran.

Paralelamente se ofreció AG verbal y por escrito y se confeccionó el árbol genealógico (AGL) de cada familia.

La información fue archivada en ficheros individuales para cada familia, a los que se les asignó un número consecutivo de identificación y un nombre formado por 2 apellidos: si el antecedente de EPRAD era por la vía paterna, la familia se nombraba con los 2 apellidos del padre del propósito, y cuando era por la vía materna, o no existían elementos suficientes para establecer la vía, entonces la familia se nombraba con los 2 apellidos del propósito. Para facilitar la automatización, la información fue codificada en todo lo posible.

Simultáneamente se trabajó en el desarrollo de los programas de computación.

Se realizó la entrada de los datos recogidos en la HGF, lo que permitió poner a prueba el sistema diseñado y de esta forma se obtuvieron diferentes salidas de información procesada.

RESULTADOS

La HGF diseñada permitió la recolección de los datos familiares necesarios para la creación del RGP de la EPRAD, y sirvió de base para su automatización.

Se diseñó un modelo de HGF que constaba de 2 partes: la primera recoge los datos del propósito y la segunda, los del estudio familiar. Los datos del propósito son: fecha de entrada al registro, con vistas al seguimiento; datos sociodemográficos y datos clínicos.

En el estudio familiar se recogen datos similares y se incluye el aspecto *estado*, que se clasifica en afectado, no afectado, posibles afectados y no estudiados.

En el caso de los fallecidos se recoge la edad y la causa de muerte.

El orden para la recolección de los datos familiares fue el siguiente: padre, madre, abuelos, tíos, primos hermanos, hermanos, medio hermanos, sobrinos, hijos y nietos. Una vez identificada la vía por la que se transmite la enfermedad (materna o paterna), se incluyeron en el estudio solamente los miembros de la familia por esa vía.

AUTOMATIZACIÓN DEL REGISTRO

El RGP automatizado de la EPRAD quedó constituido por un grupo de programas escritos en lenguaje CLIPPER para microcomputadoras IBM compatibles, confeccionado en forma de menús que facilitan la interactividad con el usuario y

que se encuentra en la fase de puesta a prueba.

El acceso limitado a la información almacenada se garantiza mediante un sistema de palabras claves para los usuarios autorizados.

Las opciones que brinda el programa incluyen: introducción, rectificación y búsqueda. Este genera automáticamente un código individual para cada persona que se introduce. Todos los datos personales se almacenaron en un sistema de base de datos nombrado DAPTER, mientras que los datos clínicos se almacenan en las bases AFECTADO. Esta estructura es totalmente transparente para el usuario.

El módulo de salidas incluye:

1. Salidas para el seguimiento, como por ejemplo: la lista de todos los afectados o en riesgo que residen en un área determinada; la lista periódica de individuos con alto riesgo que arriban a una edad determinada, etcétera.
2. Salida para la confección de árboles genealógicos: el programa posee la capacidad de crear un fichero puente que responde a los requerimientos del PLOT 2 000 (Sistema para la generación e impresión de árboles genealógicos en MS-DOS, desarrollado en el Instituto de Genética Médica de la Universidad de Walles, Inglaterra).⁶
3. Salidas adicionales: en cualquier momento el programa puede brindar tablas que reflejan el estado actual del registro.

DISCUSIÓN

El modelo de HGF sufrió varias modificaciones ya que según se efectuaba la recogida de datos, fue sometido a control de calidad acerca de su funcionalidad, por ejemplo: el aspecto *edad de aparición* de

la enfermedad, se sustituyó por *edad de diagnóstico* ya que resultó ser más preciso que el anterior, debido a que es posible detectar los quistes antes que el propio paciente manifieste síntomas.⁷

La relación familiar se obtiene mediante el acápite *hijo de*, donde se consigna el número de orden del progenitor incluido. En la clasificación del *estado* de los familiares se consideraron afectados a los que tenían ultrasonido (US) renal positivo de acuerdo con los criterios diagnósticos que se manejan en el IN, no afectados a los que tuvieron este estudio negativo, posibles afectados aquellos que, aunque no tuvieran US positivo, presentaran signos y síntomas de la enfermedad. El resto fueron catalogados como no estudiados.

Las dificultades confrontadas en la recogida de la información fueron: el desconocimiento por parte de los propósitos, de algunos datos del *estado* del estudio familiar en muchas familias registradas, así como el gran número de individuos que no han sido estudiados por lo que se desconoce su *estado* respecto a la EPRAD, lo cual es muy frecuente en registros como éste, que obtienen la información de toda la familia a partir del propósito.⁸

Sobre la base de los resultados se resumen las siguientes utilidades del sistema automatizado diseñado:

- El modelo de HGF diseñado fue la base para la creación del RGP automatizado de la EPRAD, que además puede usarse en el estudio de otras enfermedades genéticas con características similares.
- El RGP permite un trabajo sistemático de AG a enfermos y familiares, así como su seguimiento.
- El RGP permite conocer el comportamiento de la enfermedad en nuestro medio, así como realizar investigaciones sobre sus características genéticas. La

sistematicidad de estos resultados aportará nuevos elementos en su tratamiento y prevención.

- El RGP ha permitido y facilitado la realización de diferentes investigaciones con relación a la atención integral de la EPRAD en nuestro país, las que han sido ejecutadas por diferentes autores del Centro Nacional de Genética Médica en coordinación con el IN, como: "Estudio de conocimientos y actitudes ante el diagnóstico presintomático y prenatal de la EPRAD"; "Validación de un cuestionario de vulnerabilidad-bienestar

psicosocial"; "Caracterización molecular de familias con EPRAD" y "Guía metodológica para la aplicación sistemática del diagnóstico presintomático y prenatal de la EPRAD, aspectos éticos y psicológicos".

- Toda la experiencia y la documentación obtenida de esta investigación se emplea en la atención de los pacientes con EPRAD, en todos los servicios de genética del país y en estudios colaborativos internacionales, así como en el desarrollo de RGP(s) de otras enfermedades AD frecuentes en nuestro medio.

SUMMARY

The methodology used to develop a genetic preventive register for an autosomal dominant genetic disease, taking as a basis the autosomal dominant polycystic kidney disease, is presented. The model designed for the genetic family history, the access and follow-up methods and the computer program created for the automation of the register, which may be applied to the study of other diseases with similar characteristics, are described. The usefulness and some of the applications of this register are explained.

Subject headings: KIDNEY POLYCYSTIC, AUTOSOMAL DOMINANT/ genetics; MEDICAL RECORDS SYSTEMS, COMPUTERIZED; AUTOMATIC DATA PROCESSING.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Emery AHE, Brough C, Crowford M, Harpe PS, Harris R, Oaskshoot G. A report on genetic registers based on the report of the genetic society working party. *J Med Genet* 1978;15:435-42.
2. Robertson PE. Genetic registers. En: Emery AHE, Rimoin DL, eds. *Principles and practice of medical genetics*. Edinburg: Churchill-Livingstone, 1984:1481-7.
3. Sarfarazi M, Quavalle OWJ, Wolak G, Harper PS. An integrated microcomputer system to maintain a genetic register for Huntington's disease. *Am J Med Genet* 1987;28:999-1006.
4. Fenton I, Sandkuijl LA. Megabase-PKD. A genetic database for polycystic kidney disease. En: Breuning MH, Devoto M, Romeo G, eds. *Polycystic Kidney disease*. Basel: Karger, 1992:97:119-27.
5. Wilkie P. Adult polycystic kidney disease: diagnosis, presentation and genetic implications. *Scot Med J* 1992;37(3):71-3.
6. Wolak SR, Sarfarazi M. PLOT 2000: A universal pedigree plotting program. *J Med Genet* 1987;24:246-7.
7. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease more than a renal disease. *Am J Kidney Dis* 1990;16(5):403-13.
8. Cantor RM, Rotter JI. Analysis of genetic data: Methods and Interpretation. En: King RA, Rotter JI and Motulsky AG, eds. *The Genetics Basis of Common Diseases*. New York: Oxford University Press, 1992:49-68.

Recibido: 17 de mayo de 1997. Aprobado: 20 de junio de 1997.

Dra. *Iris Rojas Betancourt*. Centro Nacional de Genética Médica. Avenida 31 y calle 146, Cubanacán, Playa, Ciudad de La Habana. E mail: iris@genmed.giron.sld.cu.