

Artículo de revisión

La importancia del conocimiento del genoma humano para el médico de atención primaria

Enid Alda Rangel Córdova,* María del Carmen Esmer Sánchez,* Consuelo Neira Cantú,** Laura Elia Martínez de Villarreal*

RESUMEN

Este trabajo destaca la necesidad de que el médico de atención primaria, en su práctica diaria, aplique los conocimientos sobre genética y genómica, y permite reconocer la importancia de incluir el árbol genealógico como herramienta diagnóstica para identificar enfermedades hereditarias, integrar las bases moleculares al conocimiento de los mecanismos que generan las enfermedades, así como incorporar una nueva forma de prevenir enfermedades mediante conceptos novedosos como prevención genómica y prevención fenotípica. También revisa las pruebas que hoy existen para pronosticar, prevenir, diagnosticar y tratar diversas enfermedades.

Palabras clave: médico de atención primaria, genética, genómica, enfermedades hereditarias, prevención genómica, prevención fenotípica.

ABSTRACT

This paper emphasizes the need for the primary care physician, in his/her daily practice, of implementing the knowledge of genetics and genomics, and it allows to recognize the importance of a genealogy tree as a diagnostic tool to identify hereditary diseases. Also, it is used to integrate the molecular basis to the knowledge of the mechanisms that generate the diseases and to incorporate a new form of preventing diseases through very new concepts such as genomic and phenotypic prevention. It also reviews the tests that exist nowadays for the prognosis, prevention, diagnosis and treatment of several diseases.

Key words: primary care physician, genetics, genomics, hereditary diseases, genomic prevention, phenotypic prevention.

Con la secuenciación y el mapeo del genoma humano, el conocimiento de las bases genéticas de las enfermedades está creciendo rápidamente. De continuo se reporta el descubrimiento de nuevos genes relacionados con una gran variedad de enfermedades, lo que genera un creciente

interés de los médicos en el tema. La necesidad de estar al día en los progresos y aplicaciones de las pruebas diagnósticas bioquímicas y moleculares se ha convertido en el reto de todo médico interesado en la atención integral de sus pacientes.

El análisis de los genes y su interacción con el medio ambiente, aplicado al estudio de las enfermedades comunes mediante novedosas herramientas biotecnológicas, es el fundamento que dio lugar al progreso de la medicina genómica. Esta nueva rama de la medicina permitirá la transición hacia una atención individualizada consistente en obtener, además de la información clínica del paciente, información sobre sus características génicas individuales y su grado de expresión, lo que afecta a la forma en que se diagnostican los padecimientos, se pronostica su curso clínico y se selecciona su tratamiento. La medicina personalizada permite prescribir el medicamento apropiado, en la dosis que se requiere y durante el tiempo adecuado, lo que se refleja directamente en la exactitud, eficacia e inocuidad de un fármaco en particular administrado a un paciente específico.

* Departamento de Genética.

** Departamento de Medicina Familiar.
Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL.

Correspondencia: Dra. Enid Alda Rangel Córdova. Departamento de Genética. Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. Avenida Madero y Gonzalitos s/n, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. Tel.: 01(81) 8329-4217.

Recibido: noviembre, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

Este artículo debe citarse como: Rangel CEA, Esmer SMC, Neira CC, Martínez VLE. La importancia del conocimiento del genoma humano para el médico de atención primaria. Medicina Universitaria 2008;10(38):36-43.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El médico de atención primaria debe incorporar paulatinamente los progresos que la medicina genómica ha hecho para prevenir enfermedades, evitar discapacidades y prolongar la vida. Herramientas diagnósticas tan simples como obtener los antecedentes familiares de riesgo mediante el interrogatorio y elaborar un árbol genealógico, o aplicar la tecnología de la biología molecular, permitirán afrontar positivamente los problemas de salud de una población. Por lo anterior, se percibe imprescindible la incorporación del conocimiento sobre los principios de la genética y los avances de la genómica en los programas académicos de las facultades y en los cursos orientados a la capacitación médica continua.

Hasta hace poco, la materia de genética no se impartía de manera formal en las escuelas de medicina, por lo que los médicos egresaban sin una base sólida para enfrentarse al caudal de conocimientos generados sobre la materia. De tal manera que la mayor parte de las instituciones educativas realizan hoy un gran esfuerzo para hacer llegar los conocimientos de medicina genómica al médico de atención primaria.

Este trabajo destaca la necesidad de que el médico de atención primaria, en su práctica diaria, aplique los conocimientos sobre genética y genómica, y permitirá reconocer la importancia de incluir el árbol genealógico como herramienta diagnóstica para identificar enfermedades hereditarias, integrar las bases moleculares en el conocimiento de los mecanismos que generan las enfermedades, así como incorporar una nueva forma de prevenir las afecciones mediante conceptos novedosos como *prevención genómica* y *prevención fenotípica*. También revisa las pruebas que hoy existen para pronosticar, prevenir, diagnosticar y tratar diversas enfermedades.

INTEGRACIÓN DEL CONOCIMIENTO GENÓMICO A LA ATENCIÓN PRIMARIA

La educación continua en el área de atención primaria requiere habituar a que el razonamiento cotidiano de los médicos: a) integre, en el diagnóstico diferencial de todas las enfermedades, los trastornos genéticos; b) permita identificar, mediante el uso del árbol genealógico, si la predisposición hereditaria a enfermedades comunes puede condicionar un padecimiento; c) logre pronosticar el riesgo de futuras complicaciones, y d) adquiera la destreza necesaria para referir adecuadamente con un genetista a

los pacientes que puedan tener enfermedades de origen genético.

Este conocimiento conduciría a nuevas oportunidades para la prevención de diversos trastornos. Es aquí donde la práctica del cuidado primario influiría de manera importante en la salud de la población. Quizás algunas preguntas que surgirían ante esta nueva ciencia son: ¿cómo se incorporarían las nuevas herramientas biotecnológicas de diagnóstico al cuidado primario?, ¿cuál es el valor pronóstico de los exámenes moleculares y bioquímicos?, ¿de qué manera la prueba genética y las medidas para prevenir las complicaciones pueden crear oportunidades para mejorar la salud, así como para establecer programas en el tratamiento preventivo?

El uso de la información genómica en la atención a pacientes influye en todos los aspectos de la enfermedad: prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento, cada uno con diversas implicaciones en la práctica del cuidado primario. Es necesario adquirir un nuevo lenguaje en la práctica clínica para entender su aplicación y mejorar la salud pública mediante el conocimiento de las bases moleculares y bioquímicas de las enfermedades.

IMPORTANCIA DEL ÁRBOL GENEALÓGICO

La historia clínica completa debe incluir herramientas como el árbol genealógico, que permite, además de identificar que la enfermedad del paciente tiene un fondo hereditario, apoyar el diagnóstico clínico, decidir estrate-

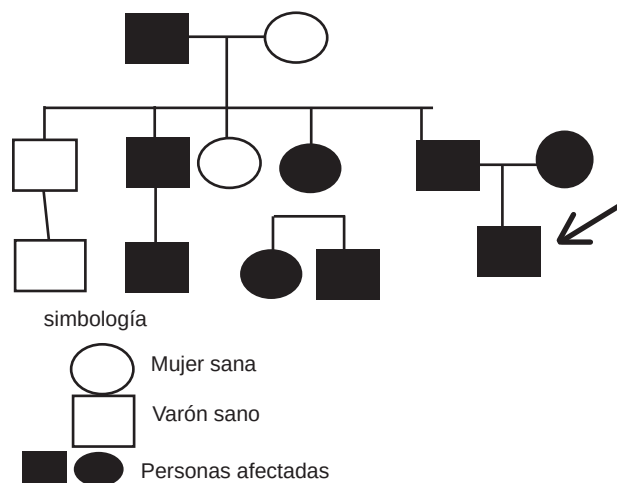


Figura 1. Árbol genealógico de una familia con un padecimiento con patrón de herencia dominante.

gias de estudio, establecer patrones de herencia, identificar individuos en riesgo, distinguir otros factores de riesgo, establecer decisiones de tratamiento y seguimiento, y educar al paciente y a la familia.

La figura 1 muestra el árbol genealógico de una familia con un padecimiento que afecta tanto a hombres como a mujeres, en el que uno y otro sexos pueden transmitirlo a su descendencia, y para el que basta una persona afectada para generar trastorno en sus hijos. A este patrón de herencia se llama dominante. El varón que adquirió la mutación, tanto del padre como de la madre (flecha), es homocigoto para la mutación y su cuadro clínico será más grave que el de la persona con un gen normal más otro mutado, conocido como heterocigoto.

La elaboración del árbol genealógico permite informar al paciente si su trastorno es de carácter hereditario; también puede evidenciar la gran diversidad de manifestaciones clínicas de las enfermedades causadas por un gen mutado (lo que en genética se conoce como *expresividad variable*), en estos casos el médico ejerce funciones de investigador al evaluar los diversos síntomas detectados y relacionarlos para establecer un patrón de expresión de la afección.

IMPORTANCIA DE LA MEDICINA GENÓMICA

En la prevención de enfermedades

Si se conocen los genes que hacen vulnerable a una persona es posible identificar el riesgo de padecer una enfermedad y, por consecuencia, establecer un programa preventivo capaz de retrasar su aparición o, incluso, evitar su manifestación clínica. En este contexto surgen dos nuevos conceptos que pueden aplicarse a la prevención.

Prevención genómica: es la interrupción de la transmisión del rasgo genético de una generación a la siguiente mediante asesoramiento reproductivo, pruebas de portador y diagnóstico prenatal.

Prevención fenotípica: es la prevención de enfermedad y muerte entre individuos con un genotipo adverso. Las formas de prevención fenotípica comprenden los programas de tamiz neonatal (metabólico y endocrino), de detección de portadores y de salud pública que promueven la modificación del estilo de vida, como la ingestión de ácido fólico en pacientes con mutaciones en un gen del metabolismo de los folatos para evitar malformaciones congénitas o trastornos tromboembólicos, y las pruebas

pronósticas o exámenes que se usan para reconocer riesgos futuros en la salud de una persona.

En el diagnóstico de enfermedades

Pruebas pronósticas

La mayor parte de las enfermedades humanas se deben a un desequilibrio homeostático del organismo por causas genéticas o ambientales. Las genéticas comprenden todos los cambios en la secuencia del genoma, sean heredados o adquiridos; las ambientales, el resto de los factores del ambiente en que se desenvuelve el individuo, como alimentación, fármacos, etc., y que evidencian algunos de los polimorfismos o variaciones de un sólo nucleótido (SNPs, pronunciados *snips*) y que confieren la individualidad. Los SNPs aparecen, en promedio, cada 500 a 1,000 nucleótidos, y cada posibilidad ocurre cuando menos en 1% de la población. Las combinaciones que resultan de los SNPs a lo largo de todo el genoma humano originan la individualidad genética, que además de definir los aspectos físicos del individuo, le confieren susceptibilidad y resistencia a enfermedades multifactoriales como: diabetes mellitus, hipertensión arterial, asma y cáncer, entre otras.^{1,2} Por ejemplo, algunos polimorfismos en el protooncogén HER2 se relacionan con incremento en el riesgo de cáncer de mama, particularmente el que inicia a edad temprana, entonces las mujeres homocigóticas en el *codón Val-655-ile* para HER2 tienen riesgo genético estadísticamente significativo de cáncer de mama.³

Otro ejemplo es la genotipificación de ApoE, que se indica en pacientes cuyas concentraciones de colesterol y triglicéridos son significativamente altas y no responden al tratamiento farmacológico ni a cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicios). Existen diferentes subtipos de esta apolipoproteína. El subtipo ApoE e4 se relaciona con mala respuesta a la administración de estatinas (concentraciones de LDL persistentemente altas), mientras que el subtipo ApoE e2 tiene mejor respuesta. En el paciente homocigótico para ApoE e2/e2 el diagnóstico es hiperlipoproteinemia tipo III e indica mayor riesgo de enfermedad coronaria. La aterosclerosis es más probable en pacientes homocigóticos para ApoE e4/e4,⁴ así como la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, ser homocigótico sólo debe considerarse como una prueba diagnóstica entre todas las que habría que realizar a un paciente con pérdida de memoria. Es decir, la existencia de ApoE e4 en un paciente con demencia aumenta la probabilidad de que ésta se deba a Alzheimer.^{5,6}

Pruebas genéticas preventivas

Existen enfermedades con alto riesgo de recurrencia para la descendencia y que evolucionan con gran morbilidad y mortalidad, para las cuales debe ofrecerse la *detección de portadores*. Por ejemplo, en parejas cuyas familias tienen trastornos como distrofia muscular de Duchenne, fibrosis quística o Tay Sachs, debe proporcionarse la oportunidad de buscar mutaciones a quienes desean evitar transmitir las a sus hijos (prevención genómica).⁷

En esta categoría también se encuentra el *tamiz neonatal metabólico*, que sirve para detectar errores innatos del metabolismo. Este examen al recién nacido consiste en detección de individuos afectados mediante el análisis de una gota de sangre en papel filtro, tomada por punción de talón, con espectrometría de masas en tándem. El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno previenen la aparición de complicaciones serias, como el retraso mental o la muerte (prevención fenotípica).⁸

Pruebas genéticas diagnósticas

En este rubro, la prueba genética diagnóstica clásica es el *estudio citogenético* (cariotipo), el cual detecta un sinnúmero de problemas cromosómicos como trisomías o monosomías. Quizá por clínica pueda sospecharse que un recién nacido tiene síndrome de Down; sin embargo, se requiere el cariotipo porque hay trisomías que pueden ser heredadas de uno de los padres, y es muy importante diagnosticar al progenitor que quizá posea una translocación balanceada y que puede volver a heredar el mismo rasgo genético a otro futuro hijo. En esta categoría está el diagnóstico prenatal,⁹ que permite el análisis de cromosomas en el líquido amniótico, vellosidades coriales y sangre de cordón umbilical para determinar si un feto puede tener anormalidad en su constitución cromosómica.

La *hibridación por fluorescencia in situ (FISH)* es una herramienta adicional al cariotipo, que permite la identificación de anormalidades cromosómicas que podrían no ser detectadas mediante las técnicas habituales de bandedo cromosómico, como las pérdidas o ganancias de material cromosómico (síndromes de microdelección-microduplicación). Este examen también se pide como aclaración posterior de una anormalidad cromosómica, y como forma rápida de diagnóstico prenatal de aneuploidías de los cromosomas 13, 18, 21, X y Y, cuando existen anormalidades ultrasonográficas que las sugieran o como parte del tamiz para la edad materna avanzada. Si se de-

sea un diagnóstico en menor tiempo puede realizarse en núcleos de interfase, aunque siempre debe corroborarse con el análisis en metafase.⁹

El *tamiz metabólico* también se incluye bajo este rubro, pues se utiliza para el diagnóstico diferencial de ciertos padecimientos, como: retraso mental, del crecimiento y convulsiones de difícil control.⁸

El Proyecto Genoma Humano logró determinar el orden preciso de los cerca de 3,200 millones de nucleótidos del genoma humano y elaborar un mapa que ubica a sus 30,000 a 40,000 genes. Su análisis permitió estudiar en forma integral cerca de 1,000 genes causantes de enfermedades como la neurofibromatosis o la fibrosis quística, por mencionar algunas de las más conocidas. Lo que permitió confirmar molecularmente un padecimiento que puede influir en el pronóstico de la gravedad de la afección y el diagnóstico en otros familiares menos afectados, y permitir el diagnóstico prenatal de una mutación conocida, etc.¹⁰

Pruebas diagnósticas presintomáticas

El *diagnóstico presintomático* genético se proporciona a un individuo asintomático en riesgo de evolucionar a un padecimiento hereditario, por ejemplo: enfermedad de Huntington, esclerosis tuberosa, otras enfermedades neurodegenerativas o cáncer. En estos casos debe analizarse la utilidad de la prueba genética y limitarla a enfermedades que pueden prevenirse y tratarse. ¿Tiene sentido que una persona sana sepa que algún día va a padecer una enfermedad incurable?, ¿es ético?, ¿es contraproducente?, ¿resistirá el afectado la ansiedad? Las respuestas no son simples. Según los expertos depende de cada caso y de cómo se revele esta información.¹¹

Conocer si se va a padecer una enfermedad puede ser benéfico y ofrecer ventajas a la hora de planear decisiones vitales, como tener hijos, elegir un trabajo o programar la asistencia para cuando aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad. Todos coinciden en que un pronóstico siempre debe ser parte de un programa integral de consejo genético, es decir, debe garantizarse al paciente que recibirá apoyo psicológico y asesoramiento médico y genético de un equipo capacitado de especialistas y durante el tiempo necesario hasta que se manifieste el padecimiento, en el caso de diagnóstico positivo, o se descarte.

Conocer que uno no sufrirá la enfermedad pero que otros miembros de la familia sí, puede generar sentimientos de culpa, lo que también requiere atención psicológica.

En países en los que se practica el pronóstico, 75% de los afectados prefiere ignorar qué les deparará el futuro. Los resultados de la prueba pronóstica son información importantísima, en la que debe contrapesarse el derecho a saber o no, y prevalecer la autonomía del afectado, quien estará en manos de personas con conocimientos en genética. Por ejemplo, algunas mujeres se acercan al médico con la idea de extirparse las mamas para evitar un tumor, inducidas por información errónea de personas sin preparación. ¿Está preparado un neurólogo o un oncólogo para dar este tipo de asesoramiento?

En caso de otros padecimientos, como la hipercolesterolemia familiar, alteración del ADN que predispone a fallecer prematuramente por accidente cardiovascular, o de algunos genes que aumentan la probabilidad de padecer cáncer de mama o colon, las ventajas, limitaciones y los riesgos del pronóstico genético son claros; sin embargo, algunos pacientes no están preparados para asumirlo, aunque exista cura para su dolencia. El asesoramiento genético incluye evaluación previa de este factor y no se aconseja la prueba a quienes son incapaces de afrontar un posible resultado positivo. Se recomienda ser prudentes en el uso de los exámenes presintomáticos y reconocer que la carrera genómica sólo ha empezado y que estas pruebas son falibles. Muy pocos análisis tienen certeza diagnóstica cercana al 100% y se sabe de casos en que los portadores de mutaciones mueren sin manifestar la enfermedad, la mayor parte sólo indica cierta probabilidad, pero su manifestación y gravedad dependen de otros genes y factores ambientales.

TRATAMIENTO CON BASE EN LA MEDICINA GENÓMICA

Las estrategias de tratamiento para enfermedades genéticas se basan en el problema de base y pueden clasificarse como sigue:⁹

Restricción dietética: los errores innatos del metabolismo, con trastorno de una vía metabólica, ocasionarán acumulación de ciertos metabolitos. El tratamiento consiste en disminuir el aporte dietético del metabolito elevado. Se dispone de una variedad de fórmulas alimenticias con todos los aminoácidos, excepto el que debe evitarse.

Terapia sustitutiva: algunos sustratos ayudan a mejorar el funcionamiento de las vías metabólicas, como las vitaminas piridoxina, tiamina, biotina y cobalamina, o el tratamiento sustitutivo de hormonas cuando hay deficiencia en su producción.

Inhibición del sustrato: por ejemplo, en la hipercolesterolemia familiar se administran estatinas para bloquear la producción de 3-hidroxi-metil-glutaril-CoA y disminuir la concentración de colesterol.

Terapia de reemplazo enzimático: hay afecciones raras en las que se acumulan moléculas complejas por deficiencia de enzimas, como las mucopolisacaridosis, y que hoy se benefician con la administración de enzimas producidas mediante técnicas de manipulación de ADN.

Clonación terapéutica: hoy se investiga la obtención de células madre de tipo embrionario, que no procedan de embriones, con características de crecimiento y diferenciación pluripotencial y una dotación genética elegida. La medicina regenerativa aún está en etapa experimental, investiga posibles protocolos o productos terapéuticos celulares que permitan regenerar células destruidas por enfermedad o accidente.

Trasplante: los trasplantes de órganos se practican desde hace mucho, por lo que se cuenta con amplia experiencia clínica y quirúrgica. Para enfermedades genéticas como la tirosinemia y deficiencia de α -1 antitripsina un tratamiento alternativo es el trasplante de hígado, para otras es el trasplante de médula ósea.

Terapia génica: está en fase de investigación aplicada y son pocos los ejemplos exitosos que pueden citarse, además aún es controvertida y no ha resuelto implicaciones éticas.

Prescripción terapéutica personalizada: quienes diariamente practican la medicina saben que “una misma talla no le queda a todos” o que un medicamento no es para todos. Esto porque se heredan variaciones genéticas e incluso ligeros cambios pueden afectar significativamente la reacción del organismo a ciertos fármacos. Hoy existen pruebas que permiten elegir el mejor medicamento, las dosis más inocuas, las mejores drogas, y conocer qué personas responderán en forma positiva al medicamento, disminuirán los costos y evitarán efectos colaterales que pondrían en peligro la vida y aumentarían los costos de salud.

Un ejemplo de pruebas genéticas para elegir el tratamiento es el grupo de las enzimas conocidas como *citocromo P450* (CYP450), que metabolizan más de 30 clases de medicamentos (los genes responsables de producir estas enzimas pueden contener variaciones que alteran el metabolismo de los medicamentos).¹² Esta prueba puede usarse para ciertos medicamentos antidepresivos (desipra-

mina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, venlafaxina),¹³ anticoagulantes e inhibidores de la bomba de protones, entre otros. Este examen es importante en mujeres con cáncer de mama a quienes se administran los antidepresivos mencionados con tamoxifeno,¹⁴ la variación genética en CYP450, llamada CYP2D6, puede ocasionar reacción insuficiente al tamoxifeno.

Otro ejemplo es el de la enzima *tiopurina metil-transferasa* (TPMT), encargada de metabolizar los agentes quimioterapéuticos llamados *tiopurinas* que se usan en el tratamiento de algunas leucemias. Existen reportes de variantes genéticas que impiden la producción de la enzima, lo que ocasionará reacciones tóxicas graves al medicamento.¹⁵ Los polimorfismos de la *deshidrogenasa de dihidropirimidina* impiden el metabolismo del 5-fluorouracilo (5-FU) y sus compuestos relacionados. La deficiencia de la enzima evoluciona a reacciones graves e incluso mortales ante la administración de 5-FU.^{16,17}

CÁNCER: EL EJEMPLO MÁS EXITOSO DE LAS APLICACIONES DE LA MEDICINA GENÓMICA

Cáncer de mama

Los cánceres de mama y ovario son los más comunes en mujeres, y dos de sus factores de riesgo relacionados son la edad y los antecedentes familiares.³ Las mujeres con un familiar en primer grado con cáncer de mama tendrán 2 a 3 veces más riesgo de padecerlo; este riesgo aumenta si la enfermedad se detectó a temprana edad, mientras que se considera promedio si se detectó en la tercera edad. Casi 20% de las pacientes con este tipo de neoplasia tienen antecedente familiar de la enfermedad, de estos casos sólo un pequeño porcentaje son familias con muy alto riesgo de evolucionar a cáncer (~50%), sobre todo en las que los afectados la manifiestan a edad temprana, con bilateralidad y en múltiples generaciones.^{18,19}

Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 son las que más a menudo se relacionan con las formas familiares de cáncer de mama; sin embargo, representan un porcentaje de entre 3 y 4% de los casos. La prevalencia de mutaciones BRCA1 aumenta hasta 5% entre los casos con antecedente familiar de cáncer de ovario.^{20,21} La detección de estas mutaciones es una prueba molecular con la que se puede establecer un plan de seguimiento y quimioprevención para mujeres asintomáticas de familias con varios casos de la enfermedad.

Cáncer colorrectal

El cáncer colónico es uno de los más frecuentes entre la población. Su causa quizá sea multifactorial, pues no se ha encontrado un solo gen sino que existen otros factores relacionados que predisponen la aparición de la neoplasia. Los síndromes hereditarios de cáncer colorrectal pueden dividirse, a grandes rasgos, en poliposos y no poliposos.²²

Cáncer colónico hereditario no relacionado con pólipos

Esta neoplasia es la más frecuente de las neoformaciones colónicas y se hereda de modo autosómico dominante. Los criterios clínicos para su diagnóstico son: tres miembros de la familia con cáncer colónico (dos de ellos de primer grado), antecedente familiar en al menos dos generaciones y al menos un caso diagnosticado antes de los 50 años.²³

Se reportan mutaciones en diversos genes relacionadas con este tipo de cáncer: hMSH2, hMLH1, PMS1 y PMS2. El hMSH2 se encontró en 50 a 60% de los casos; el hMLH1 ocurre en 30% adicional de los casos. Los individuos con mutación en los genes hMSH2 o hMLH1 pueden tener riesgo acumulado de hasta 35% a los 50 años y de 80% a los 70.^{24,25}

Se informan polimorfismos genéticos que pueden explicar el porqué algunas personas son más sensibles que otras a carcinógenos ambientales o a causantes de cáncer como la dieta baja en fibra y alta en carnes rojas.

Diagnóstico genético de leucemias

El análisis genético de la médula ósea en leucemias es un ejemplo de la aplicación de la genética y genómica al diagnóstico, pronóstico, la reacción al tratamiento y la recaída en neoplasias hematológicas. El paradigma de la forma en que la identificación de una anomalía genética en cierto tipo de cáncer afecta todos los aspectos nosológicos de un padecimiento es el cromosoma Filadelfia, principal marcador citogenético de la leucemia mieloide crónica y producto de un intercambio de segmentos cromosómicos entre los cromosomas 9 y 22. La consecuencia molecular de este rearrreglo es la formación del gen híbrido BCR-ABL, responsable de la proliferación descontrolada de la neoplasia. Además de ser útil en el diagnóstico, la desaparición de este marcador después del tratamiento es un factor pronóstico importante en pacientes con leucemia mieloide crónica. También es un parámetro que evalúa

la *reacción al tratamiento* y hoy puede medirse en: 1) remisión hematológica, cuando la cuenta celular y el tamaño del bazo retornan a la normalidad; 2) respuesta citogenética, definida por la proporción existente de células con cromosoma Ph, y 3) remisión molecular, cociente del gen BCR/AB identificado mediante técnicas más sensibles capaces de identificar hasta una célula con el cromosoma Filadelfia. Si la cantidad del rearreglo BCR-ABL aumenta progresivamente y persiste durante más de seis meses después del trasplante de médula ósea, sin duda habrá *recaída*. La detección oportuna del aumento del transcrito BCR-ABL permite aplicar medidas terapéuticas como el imatinib, un inhibidor de la tirosinasa que ataca directamente la actividad anómala de BCR-ABL.²⁶⁻²⁹

La técnica de microarreglos de ADN se usa para medir la expresión de miles de genes a la vez, lo que crea una firma molecular de los genes que se están expresando en el tumor. Estos patrones de expresión se relacionan con el tiempo de supervivencia después del diagnóstico o con la reacción al tratamiento. El perfil de la expresión génica de las leucemias, al momento del diagnóstico, provee información con la que se pronosticaría cuáles pacientes recaerían o cuáles tendrían remisión completa.^{30,31}

ESFUERZOS ACTUALES EN EDUCACIÓN GENÉTICA

La Subdirección de Educación Médica Continua de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, entre los cursos de actualización para el médico de atención primaria, incluye el de genética como parte del currículum del Programa Nacional de Actualización de Médicos Generales (Pronadameg). Es importante que cada vez más médicos tengan acceso a estos cursos para mantenerse al día.

Saber educar y aconsejar sobre los riesgos de enfermedades es importante porque el paciente y su familia seguirán consultando a su médico de atención primaria.^{2,32,33} La habilidad del médico de primer contacto para detectar el riesgo de cáncer mejora cuando se añaden a su educación guías clínicas para evaluar el cáncer familiar. Otra estrategia que estimula la educación médica continua es promover temas como el abordaje del niño con retraso mental o problemas del crecimiento, o cómo evaluar el tamiz metabólico.

CONCLUSIÓN

Como respuesta al incremento del uso de la información genética en la práctica, la función del médico de atención primaria será enfrentar el reto de adquirir nuevos conocimientos que influyan en el diagnóstico o la identificación de riesgos para los pacientes y sus familias, faciliten las decisiones con base en las opciones de reproducción disponibles y apoyen a la familia en la toma de decisiones.

GLOSARIO

Autosómica dominante: es una de varias formas en que un rasgo o trastorno se puede transmitir de padres a hijos. Si una enfermedad es autosómica dominante, quiere decir que la persona sólo necesita obtener el gen anormal de uno de los padres para heredar la enfermedad. Con frecuencia, uno de los padres puede tener la enfermedad.

Medicina personalizada: científicamente se conoce como farmacogenómica o farmacogenética. Es el estudio de cómo las variaciones heredadas en los genes individuales afectan sus procesos corporales y la reacción a medicamentos; es una combinación de farmacología y genómica (fármacos y genes).

Cromosoma Filadelfia: marcador citogenético de la leucemia mieloide crónica, producto de un intercambio de segmentos cromosómicos entre los cromosomas 9 y 22.

REFERENCIAS

1. Khoury MJ. From genes to public health: the applications of genetic technology in disease prevention. *Am J Public Health* 1996;86(12):1717-22.
2. Coughlin SS. The intersection of genetics, public health, and preventive medicine (editorial). *Am J Prev Med* 1999;16(2):89-90.
3. Millikan R, Eaton A, Worley K, Biscocho L, Hodgson E, et al. HER2 codon 655 polymorphism and risk of breast cancer in African Americans and whites. *Breast Cancer Res Treat* 2003;79(3):355-64.
4. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, et al. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2002;155(6):487-95.
5. Borroni B, Perani D, Archetti S, Agosti C, et al. Functional correlates of apolipoprotein E genotype in frontotemporal lobar degeneration. *BMC Neurol* 2006;6:31.
6. Gustafson L, Abrahamson M, Grubb A, Nilsson K, Fex G. Apolipoprotein-E genotyping in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997;8:240-3.

7. Khoury MJ. From genes to public health: the applications of genetic technology in disease prevention. *Genetics Working Group. Am J Public Health* 1996;86(12):1717-22.
8. Rashed M. Clinical applications of tandem mass spectrometry: ten years of diagnosis and screening for inherited metabolic diseases. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001;758(1):27-48.
9. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson and Thompson Genetics in Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2007;pp:443-59.
10. Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ER. Population screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med* 2003;348(16):1604-5.
11. Crino P, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355(13):1345-56.
12. Kirchheiner J, Heesch C, Bauer S, Meisel C, et al. Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76(4):302-12.
13. Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, Gram LF, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104(3):173-92.
14. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(1):30-9.
15. Sanderson J, Ansari A, Marinaki T, Duley J. Thiopurine methyltransferase: should it be measured before commencing thiopurine drug therapy? *Ann Clin Biochem* 2004;41(Pt 4):294-302.
16. Massacesi C, Terrazzino S, Marcucci F, Rocchi MB, et al. Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 promoter polymorphism predicts the risk of gastrointestinal toxicity and fatigue induced by irinotecan-based chemotherapy. *Cancer* 2006;106(5):1007-16.
17. Gross E, Seck K, Neubauer S, Mayr J, et al. High-throughput genotyping by DHPLC of the dihydropyrimidine dehydrogenase gene implicated in (fluoro)pyrimidine catabolism. *Int J Oncol* 2003;22(2):325-32.
18. Andersen TI. Genetic heterogeneity in breast cancer susceptibility. *Acta Oncol* 1996;35(4):407-10.
19. Mettlin C, Croghan I, Natarajan N, Lane W. The association of age and familial risk in a case-control study of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990;131(6):973-83.
20. Xu CF, Solomon E. Mutations of the BRCA1 gene in human cancer. *Semin Cancer Biol* 1996;7(1):33-40.
21. Newman B, Mu H, Butler LM, Millikan RD, et al. Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population-based series of American women. *JAMA* 1998;279(12):915-21.
22. Coughlin SS, Miller DS. Public health perspectives on testing for colorectal cancer susceptibility genes. *Am J Prev Med* 1998;16(2):99-104.
23. Lynch HT, Smyrk T, Lynch JF. Overview of natural history, pathology, molecular genetics and management of HNPCC (Lynch Syndrome). *Int J Cancer* 1996;69(1):38-43.
24. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110(4):1020-7.
25. Kolodner RD, Hall NR, Lipford J, Kane MF, et al. Structure of the human MLH1 locus and analysis of a large hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma kindred for MLH1 mutations. *Cancer Res* 1995;55(2):242-8.
26. Staudt LM. Molecular diagnosis of the hematologic cancers. *N Engl J Med* 2003;348(18):1777-85.
27. Kaspers GJ, Smets LA, Pieters R, Van Zantwijk CH, et al. Favorable prognosis of hyperdiploid common acute lymphoblastic leukemia may be explained by sensitivity to antimetabolites and other drugs: results of an in vitro study. *Blood* 1995;85(3):751-6.
28. Kaspers GJ, Veerman AJ, Pieters R, Van Zantwijk CH, et al. In vitro cellular drug resistance and prognosis in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997;90(7):2723-9.
29. Mrózek K, Heinonen K, Bloomfield CD. Clinical importance of cytogenetics in acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14(1):19-47.
30. Schoch C, Kohlmann A, Schnittger S, Brors B, Dugas M, et al. Acute myeloid leukemias with reciprocal rearrangements can be distinguished by specific gene expression profiles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(15):10008-13.
31. Yeoh EJ, Ross ME, Shurtleff SA, Williams WK, et al. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002;1(2):133-43.
32. Trent RJ, Williamson R, Sutherland GR. The 'new genetics' and clinical practice. *Med J Aust* 2003;178(8):406-9.
33. Metcalfe S, Hurworth R, Newstead J, Robins R. Needs assessment study of genetics education for general practitioners in Australia. *Genet Med* 2002;4(2):71-77.