

funció del tipus de problema, el sol assumir el pediatre, el neuròleg, el ginecòleg, l'endocrinòleg o el mateix metge de família, però tots ells amb una estreta relació amb el genetista, que complementa les informacions dels diferents especialistes, formant equips multidisciplinars.

A qui s'ha de donar?

El consell genètic s'ha de donar a tothom que presenti o sigui susceptible de presentar una afectació d'origen genètic. A més a més, cal valorar l'entorn familiar de cada pacient, i en funció del tipus d'herència del tret estudiat, caldrà valorar i informar dels riscos que tenen la resta de membres de la família.

Les seves indicacions són nombroses i inclouen, de forma habitual, les malformacions congènites, les cromosomopaties, les malalties mendelianes o de mecanisme poligènic multifactorial, el retard mental, els trastorns de desenvolupament sexual, els trastorns oncohematològics, l'exposició a teratògens i mutàgens i la consanguinitat, entre d'altres.

Un tret característic del consell genètic és el fet que la consulta mèdica es realitza a pacients sans, als quals s'informa del risc de presentar en un futur el problema estudiat, així com de les mesures preventives que es poden prendre i el tipus de seguiment recomanat.

En funció de la situació i del tipus de pacient o consultor implicats, el consell genètic es pot classificar en:

- Consell genètic prenatal
- Consell genètic postnatal
- Consell genètic oncològic

El consell genètic oncològic és el tipus d'assessorament en què el tema principal és la possibilitat de presentar una malaltia oncològica en funció dels antecedents previs del pacient i de l'heretabilitat dels trets que predisposin a presentar-la.

El consell genètic prenatal inclou l'assessorament a la parella sobre les possibles manifestacions futures derivades d'unes troballes en el període prenatal que podrien modificar l'evolució del fetus, i també l'explicació de les repercussions posteriors esperades i el grau d'afectació.

El consell genètic postnatal és l'assessorament que es dona a un pacient o a la família sobre una malaltia genètica i sobre el risc de recurrència en funció de la seva història familiar i dels estudis i proves complementàries realitzades.

Per resumir, el consell genètic és un acte de comunicació en què s'in-

forma d'un problema complex que el pacient, habitualment, no assumeix en una primera instància.

Cal realitzar-lo amb la col·laboració dels diferents professionals implicats en el procés, i donar al consultant un temps d'assimilació i reflexió sobre el que s'ha exposat. És recomanable oferir la possibilitat de realitzar un nou contacte amb els professionals per aclarir els dubtes generats.

També és important preservar l'autonomia del pacient i el seu "dret a decidir" de forma lliure, sense interferir en les nostres valoracions. De vegades caldrà navegar entre la voluntat del pacient de no explicar la seva patologia, el manteniment del secret professional i la necessitat de la resta de la família de conèixer el risc de patir una malaltia. Tot això pot acabar generant nous problemes ètics.

El consentiment informat, en el camp de la genètica, adquireix un protagonisme cabdal, ja que implica que al consultant se li ha donat un consell genètic complet i que ha entès la seva situació.

Actualment no existeix una especialitat reglada, i en el nostre àmbit sanitari, la resposta a aquesta necessitat la realitzen els especialistes des de la seva honestedat i màxima professionalitat.

Dr. Ricard López

Unitat Citogenètica

Laboratori Clínic ICS Lleida

Estamos en la era de la genética, pero aplicamos remedios medievales (sobre los genes BRCA, la hemocromatosis y más)

La salud se ha convertido en un asunto propiamente médico, ni personal ni social. Estar sano ya no es sentirse personalmente sano, ya que no es disfrutar íntimamente de la vida y de sus inconvenientes. Estar sano ya no es ser aceptado como tal por la comunidad, ya no es ser una persona útil en la sociedad. Ahora la salud ya no es la capacidad de superar los inconvenientes de la vida para disfrutar de la misma (de hecho, en latín *salus alude* a "estar en condiciones de superar un

obstáculo").

Ahora la salud es un asunto médico, pues la delimitan los médicos con sus definiciones, normas y medidas, y si el humano no cae dentro de las mismas, es un enfermo, aunque no lo sepa y aunque pueda superar los obstáculos de la vida diaria y pueda ser útil a la comunidad.

Los médicos transformamos a los sanos (ignorantes de sus males "normativos") en enfermos dependientes de nuestra ciencia y arte. Esa dependencia provoca cascadas preventivas, diagnósticas y terapéuticas de incierto final, de forma que en ocasiones es peor el remedio que la enfermedad. Lo resumió bien Baltasar Gracián: "Muchas veces nace la enfermedad del mismo remedio."

Un ejemplo del poder médico de definir enfermedad y factor de ries-

go, con mucho futuro, es la actividad genética preventiva, diagnóstica y terapéutica, que llegará a ser piedra de toque para la actividad clínica. En Medicina y en Salud Pública tuvimos la era de la higiene desde mediados del siglo XIX, seguida de la era de los antimicrobianos a mediados del siglo XX, que pasó a la era de los factores de riesgo hasta finales del mismo siglo XX para convertirse, desde el año 2000, en la era de la genética.

La importancia de la genética es, en parte, comercial, pero no es solo por la presión que ejerce el producto de tanta inversión de capital riesgo en biotecnología, sino también por el estado de opinión que se ha generado en la sociedad. La genética se ve como el summum de la prevención, la solución a la ecuación que resuelve la incertidumbre y la indeterminación, y que da la

Ahora la salud ya no es la capacidad de superar los inconvenientes de la vida para disfrutar de la misma

llave incluso para la vida eterna (sin morir).

Se ha creado una expectativa tal que se equipara genética a poder infinito de predicción y de intervención. Se habla de "medicina personalizada", y en lugar de despertar la imagen de una relación médico-paciente más serena y fructífera, se evoca la imagen de la doble hélice del ADN y todas las promesas de "curación milagrosa" con pruebas y medicamentos adaptados a nuestra herencia genética. No es extraño que en el año 2000, al presentar los resultados preliminares del proyecto

Genoma Humano, los presidentes de Estados Unidos y el Reino Unido dijeran cosas como: «Estamos aprendiendo el lenguaje con el que Dios creó la vida humana» y «estamos conociendo la complejidad, la belleza y la maravilla del más divino y sagrado regalo de Dios».

La radical mastectomía bilateral preventiva de una actriz muy famosa ha sido buen ejemplo práctico de por dónde puede llevarnos la combinación tóxica de genética y de prevención. De pronto, los genes BRCA se han vuelto populares, y las mujeres miran sus propios pechos como "objetos peligrosos" (y a sus propios genes como "herencia amenazante").

Hemos cambiado el rigor religioso de ver los pechos femeninos como "objetos pecaminosos" por el rigor preventivo (por las mamografías de cribado) y genético de verlos como "objetos peligrosos". Sin embargo, los pechos cumplen varias funciones biológicas esenciales, desde la lactación hasta la atracción sexual, además de contribuir a la autoestima femenina. Y los genes BRCA son "normales" y necesarios, parte de la herencia y del delicado mecanismo de la replicación genética, pues son "supresores" de tumores. Es cierto que algunas de sus mutaciones se asocian a mayor probabilidad de cáncer, especialmente de mama y de ovario, pero también es cierto que estos cánceres son menos agresivos que los no asociados a las mutaciones de los genes BRCA. ¿Quién se ha beneficiado de la alarma injustificada y científica? Indudablemente, la industria que produce la prueba para su determinación, los genetistas que asesoran sobre el uso de dicha prueba y los hospitales, cirujanos y otros profesionales que intervienen en la respuesta radical al miedo cervical a los genes BRCA.

Por supuesto, no hay nada que criticar respecto a la decisión personal de la famosa actriz, pero sí a sus propuestas para que cunda su ejemplo. Por ejemplo, sus declaraciones aluden a la determinación indiscriminada de las mutaciones de los genes BRCA, pero tales mutaciones son raras en la pobla-



ción general (el 98% de las mujeres tienen genes BRCA normales). Por ello, es absurdo determinar dichos genes en la población general, dado que el resultado positivo será en muchos casos un error, por "fina" que sea la prueba.

Para tener una idea sobre el uso de pruebas diagnósticas en casos de baja prevalencia (respecto a algo infrecuente), si determinamos el sida en las embarazadas sin factores de riesgo (tasa de infección del 1 por 10.000), aunque la prueba tenga una sensibilidad del 99,5% y una especificidad del 99,5%, la mitad de los resultados de enfermedad serán falsos (50% de falsos positivos). Por el contrario, si solo empleamos la prueba en los casos de embarazo en los que haya factores de riesgo (tasa de infección del 1 por 1.000), la mayoría de los positivos serán verdaderos (9% de falsos positivos).

La determinación de los genes BRCA no es infalible. Por ejemplo, son falsos negativos el 12-15%, y aproximadamente en el 13% de los test "positivos" se desconoce el significado de la mutación (beneficiosa, perjudicial, neutra). Los datos sobre los test de los BRCA (sensibilidad, especificidad y otros) no se conocen con precisión. Por ejemplo, falta conocimiento sobre la importancia de la edad en la que se hace la determinación, pues gran parte del conocimiento sobre la prueba de los genes BRCA está secuestrado por Myriad Genetics. Esta empresa de Estados Unidos ha patentado la determinación (el test) y las propias mutaciones y no comparte la información, como se suele compartir en ciencia e investigación, con el objetivo de mantener su monopolio y (también) artificialmente alto el precio (unos 3.000 dólares contra los 200 "lógicos"). Cuando expire la patente, en 2015, la empresa espera mantener los ingresos en base a su conocimiento sobre bases de datos con la asociación de algunas mutaciones específicas y el pronóstico de los cánceres, información que no ha compartido nunca.

En todo caso, el valor predictivo positivo (la probabilidad de que, siendo positivo el test, se desarrolle la enfermedad) es mucho mayor en la población de mujeres de alto riesgo. Por todo ello, la recomendación es hacer la prueba para estudiar los genes BRCA solo en las poblaciones de alto riesgo, no en la población general.

Las pruebas del BRCA solo debe-

rían hacerse en mujeres con gran probabilidad de tener mutaciones para que los resultados positivos fueran en pocos casos "falsos positivos". Dichas mutaciones son más frecuentes en las mujeres con alto riesgo familiar de cáncer de mama. La historia del riesgo familiar de una mujer se determina según la presencia de cáncer en sus familiares. Por ejemplo, lleva a alto riesgo familiar el tener 1) un familiar directo (padre, hermano, hijo) varón con cáncer de mama; 2) dos familiares directos con cáncer de mama, y uno antes de los 50 años; 3) una familiar directa con cáncer de mama bilateral; 4) una familiar directa con cáncer de mama y cáncer de ovario; 5) tres familiares directos y/o de segundo grado (abuelas, tías) con cáncer de mama; 6) dos o más familiares directos y/o de segundo grado con cáncer de mama y cáncer de ovario (un tipo de cáncer por persona) y 7) dos o más familiares directos y/o de segundo grado con cáncer de ovario (por ejemplo, dos o más familiares directos con cáncer de mama y uno de ellos antes de los 50 años). En estas mujeres se encuentran mutaciones en el 8,7% (comparado con el 0,12% de prevalencia en las mujeres que no tienen alto riesgo familiar de cáncer de mama-ovario).

El grupo de mujeres con alto riesgo familiar es pequeño, el 0,4% del total de las mujeres, de forma que son estas mujeres con las que habría que discutir las ventajas e inconvenientes de la determinación de las mutaciones de los genes BRCA.

Así pues, si se hace el test de los BRCA solo a las mujeres que tienen alto riesgo familiar (el 0,4% de la población de mujeres), es esperable que tengan mutaciones el 8,7% de ellas. Eso representa el 0,04% del total de la población (unas 40 por 100.000). Es decir, afecta a unas 8.000 españolas (de 23 millones).

Pues bien, de eso estamos hablando, de considerar las decisiones "preventivas" en 8.000 españolas ante el mayor riesgo de cáncer de mama-ovario (mayor incidencia, es decir, mayor probabilidad, no mayor gravedad, ni mayor agre-



sividad). La mastectomía radical bilateral se ha difundido como "la alternativa" ante el resultado del test, ante la mutación de los genes BRCA. Incluso se ha difundido la extirpación contralateral de la mama sana en las mujeres que han tenido cáncer de mama (sin que sean portadoras de mutaciones de los genes BRCA). Sin embargo, todas estas intervenciones tienen problemas y lo esencial es que las mujeres comprendan las limitaciones de la mastectomía. Dichas pautas quirúrgicas "preventivas" cuentan con escaso fundamento científico, especialmente por la falta de ensayos clínicos (que se consideran éticamente inaceptables, en contra de la lógica), por los problemas en los estudios observacionales y por su falta de impacto en la mortalidad.

Hay estudios de cohortes (no ensayos clínicos) que demuestran la efectividad de la mastectomía para disminuir el número de cánceres de mama (no su mortalidad), y de la ovariectomía con salpingooclectomía para disminuir el número de cánceres de ovario y trompa de Falopio y su mortalidad.

Naturalmente, si eliminamos las

mamas (por completo, o con el "vaciado" de su contenido, "adenomastectomía"), disminuye la probabilidad de cáncer de mama. Es lo mismo que si cortamos las manos, disminuyen las posibilidades de infección en las uñas. Idem respecto al ovario. Sin embargo, no desaparece totalmente la posibilidad de cáncer, no se "erradica" el problema, pues siempre pueden quedar restos entre las costillas o en axilas. Por otra parte, la cirugía no deja de tener complicaciones en el 21% de los casos. Las reintervenciones son frecuentes, especialmente cuando se reconstruye la mama, del 4% en las mastectomías radicales sin reconstrucción y del 49% en las mastectomías radicales con reconstrucción.

También cabe el tratamiento preventivo con medicamentos (quimioterapia), con sus efectos adversos. Y también es posible seguir a estas mujeres con métodos diagnósticos, especialmente resonancia magnética nuclear anual.

Lamentablemente, todas estas actividades preventivas se basan en estudios con problemas, limitaciones y debilidades que hacen poco fiable su generalización, pues carecen de validez externa. Las mujeres aceptan someterse a una mutilación genital y mamaria sin un sólido fundamento científico. Al conocimiento genético insuficiente del siglo XXI se le dan respuestas terapéuticas brutales, de la Edad Media.

Sucede algo similar con la hemocromatosis y su diagnóstico genético "preventivo". La hemocromatosis es una enfermedad en la que se absorbe hierro en exceso que se acumula con daño en corazón, hígado, páncreas, hipófisis y otros órganos y tejidos. Se denominó "diabetes bronceada" al cuadro clínico de algunos casos, por la especial coloración de la piel. La hemocromatosis tiene causa genética. Como enfermedad genética, es muy frecuente en poblaciones mediterráneas.

En las poblaciones europeas, un 10% del total es portador heterocigótico y hasta un 5 por 1.000 es homocigótico. Ser homocigótico implica tener los dos genes (alelos) mutados y "enfermos" y, por ello, en teoría, padecer sin remedio la enfermedad. Pero entre los homocigóticos sólo el 1% desarrollará la enfermedad propiamente dicha. No sabemos por qué en unos casos sí y en otros no, y no podemos distinguir a los que vivirán como sanos de los que enfermarán. Es decir, de 100 personas homocigóticas y con "hemocromatosis genética", solo 1 llegará a ser enfermo de "hemocromatosis clínica" y no hay forma de predecir quién será ese 1 que padecerá la enfermedad propiamente dicha.

Se ha propuesto el cribado (*screening*, detección precoz) de la hemocromatosis para poder identificar a los portadores homocigóticos e intervenir preventivamente para que no desarrollen la enfermedad clínica. Es algo intuitivo: "Los localizamos, intervenimos y evitamos males mayores". Pero, en este caso, lo contraintuitivo es cierto, pues el cribado de la hemocromatosis solo conllevaría etiquetar a una parte sustancial de la población en países mediterráneos sin añadir nada, pues las intervenciones "preventivas" son poco efectivas, y se aplicarían sobre el 100% de esa población portadora para beneficiar al 1%. Por tanto, tal cribado es rechazable por razones clínicas, éticas y prácticas.

Por ahora, las intervenciones preventivas de la hemocromatosis son simples sangrías repetidas (técnica que ya se empleaba en la Edad Media), pero será irresistible la presión para establecer el cribado el día en que haya algún medicamento aprobado con tal indicación.

Con medicamentos "preventivos" para la hemocromatosis, los especialistas, sociedades "científicas" (industriales, en realidad) y asociaciones de pacientes de hemo-

cromatosis recibirán generosas subvenciones de las industrias farmacéuticas y genéticas hasta lograr cambiar (con buena/mala intención) la percepción clínica, ética, práctica y social de la hemocromatosis y de su cribado. Toda "hemocromatosis genética" se considerará "hemocromatosis clínica" y será buscada activamente y tratada preventivamente sin piedad, generando peor calidad de vida. Cabe que empeore el vivir (hasta incrementar la mortalidad) en el 99% tratado innecesariamente durante años, con intervenciones, citas y recitas, análisis y demás.

¿Qué hacer? Actuar con prudencia. No "vender" expectativas excesivas ni a la población ni a los pacientes. Ser razonables y compasivos con el miedo y la angustia de los pacientes. Mantener una excelente formación en genética. Ser un buen médico, en suma,

Dr. Juan Gérvas

Médico general, Equipo CESCA, Madrid (España). Profesor honorario, Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

NOTA
Para saber más, se puede ir a la bibliografía citada en otros textos del autor y de Mercedes Pérez Fernández:
<http://equipocesca.org/genes-brca-y-mutaciones-preventivas-una-respuesta-excesiva-si-se-populariza/>
<http://equipocesca.org/etica-y-practica-del-diagnostico-y-de-la-terapeutica-genetica/>
<http://equipocesca.org/cribados-una-propuesta-de-razionalizacion/>
<http://equipocesca.org/genetica-y-prevencion-cuaternaria-el-ejemplo-de-la-hemocromatosis/>
<http://www.actasanitaria.com/opinion/el-mirador/articulo-contra-intuitivo-pero-cierto-sobrevivir-al-cancer-cribado-no-anade-salud-tampoco-anade-vida.html>

Cáncer hereditario y consejo genético

El cáncer constituye la segunda causa de muerte en nuestro medio. El objetivo de la lucha contra el cáncer es conseguir una reducción de la mortalidad; para conseguirlo, una de las armas más eficaces consiste en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad.

Los recientes avances científicos en el ámbito de la genética y el cáncer han permitido que aparezca un nuevo campo de especialidad dentro de la oncología cuyo objetivo principal es la identificación de los individuos de alto riesgo de desarrollar distintos tipos de tumores con el fin

Si cortamos las manos, disminuyen las posibilidades de infección en las uñas. Idem respecto al ovario