

Aplicación de la genética médica en la práctica clínica e importancia del asesoramiento genético

Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud - 25 de noviembre del 2020

Ponente: *Dra. Galaz-Montoya Carolina Isabel*

Redactó: *Aguilera-Duarte Luis José*

Una definición que engloba varias descripciones de la genética médica es que, es la ciencia que estudia la variación biológica humana y su relación con la salud y la enfermedad, abarcando la etiología, patogenia e historia natural de enfermedades cuyo origen se ve influido por dicha variación, y que, con el fin de brindar atención médica a individuos y familias que se ven afectados por dichas enfermedades, integra servicios tanto clínicos como de laboratorio. Por lo tanto, la genética médica es la fusión de conocimientos de la genética, enfocados y aplicados a la medicina. Representa una de las especialidades más nuevas de medicina, por lo que es importante hacer difusión de su importancia en la práctica clínica diaria.

En cuanto a la historia de la genética médica, el inicio se remonta a 1840 cuando Gregor Mendel, padre de la genética, identificó el patrón en el que se heredaban rasgos, en su tiempo denominados factores de la herencia, en chicharos. Posteriormente, McKusick, padre de la genética médica, comenzó a hacer análisis en personas y a clasificar las enfermedades genéticas. Fue hasta 1950 cuando se dieron los mayores avances en la citogenética, mientras que en la década de los 60's y 70's los avances y descripciones en dismorfología representaron un estudio que iba enfocando cada vez más a la clínica. La genética médica legítimamente se comenzó a considerar como especialidad médica hasta 1991. Doce años después, en 2003, ocurrió un acontecimiento que marcó significativamente los avances de la genética, comenzó el proyecto del genoma humano y se dio principio al mapeo de la etiología de enfermedades de origen monogénico.



Figura 1. Retrato de Gregor Mendel (Autor: wellcomelibrary.org).

Es importante mencionar que el desarrollo científico de la genética médica no ha sido demográficamente homogéneo, ya que los países desarrollados con más recursos e infraestructura son los que se encuentran más avanzados en esta ciencia.

Bases de la genética médica

Una historia clínica completa y detallada, como en muchas otras especialidades de la medicina y áreas de la salud, es una de las bases para su correcta práctica, cubriendo los antecedentes heredo-familiares, los cuales son sumamente importantes en la sospecha y detección de enfermedades monogénicas, apoyándose en la investigación genealógica. Otros aspectos de gran relevancia que deben cubrirse en la historia clínica son los antecedentes personales patológicos, no patológicos y gineco-obstétricos en el caso de las mujeres.

Otra de sus bases, imprescindible en la correcta práctica clínica de la genética, es la exploración física minuciosa y la búsqueda intencionada de dismorfias, así como su diferenciación de rasgos tanto familiares como étnicos.

Los estudios de extensión representan una más de sus bases en relación con la adecuada práctica, donde se encuentran la ultrasonografía, radiografía, resonancia magnética, entre otros auxiliares para diagnóstico.

Finalmente, los estudios de biología molecular y citogenética son un pilar más en los que se apoya el genetista, como el cariotipo (el cual sigue siendo el estándar de oro para cromosomopatías estructurales), la hibridación fluorescente in situ (FISH), los microarreglos y la secuenciación.

Aplicación clínica y dismorfología

La dismorfología, como rama de la genética humana, es el estudio de los pacientes con malformaciones o alteraciones congénitas desarrolladas durante el periodo embrionario y fetal, que pudieran tener un origen genético. Dichas alteraciones pueden ser únicas o múltiples. En cuanto a las únicas, se encuentran las malformaciones, disrupciones, displasias y deformaciones, mientras que en las múltiples están los síndromes, la secuencia y las asociaciones. Epidemiológicamente, del 25% al 30% del total de muertes perinatales se atribuyen a anomalías estructurales, de las cuales aproximadamente el 80% se ven influenciadas por factores genéticos.

Una malformación se define como una alteración en procesos embrionarios o fetales que producen una anomalía al nacimiento. Representa la causa más común de muerte en el primer año de vida en países desarrollados. Éstas se clasifican en mayores y menores, considerando a las primeras como aquellas que amenazan la vida y/o afectan la función de un órgano o sistema, y las segundas como las que no representan un peligro para la calidad de vida del paciente. Ejemplos de malformaciones mayores son defectos estructurales cardíacos, labio fisurado y/o paladar hendido, defectos del tubo neural, entre otros. Por otra parte, las malformaciones menores son más comunes, ya que se observan hasta en un 15% de los recién nacidos, un aspecto importante de estas es que aumentan la probabilidad de presentar malformaciones mayores, teniendo 3%, 10% y 20% de riesgo de presentar una malformación mayor en caso de que existan una, dos o tres malformaciones menores, respectivamente. Debido a lo anterior, la búsqueda intencionada y detección de malformaciones menores es de suma importancia.

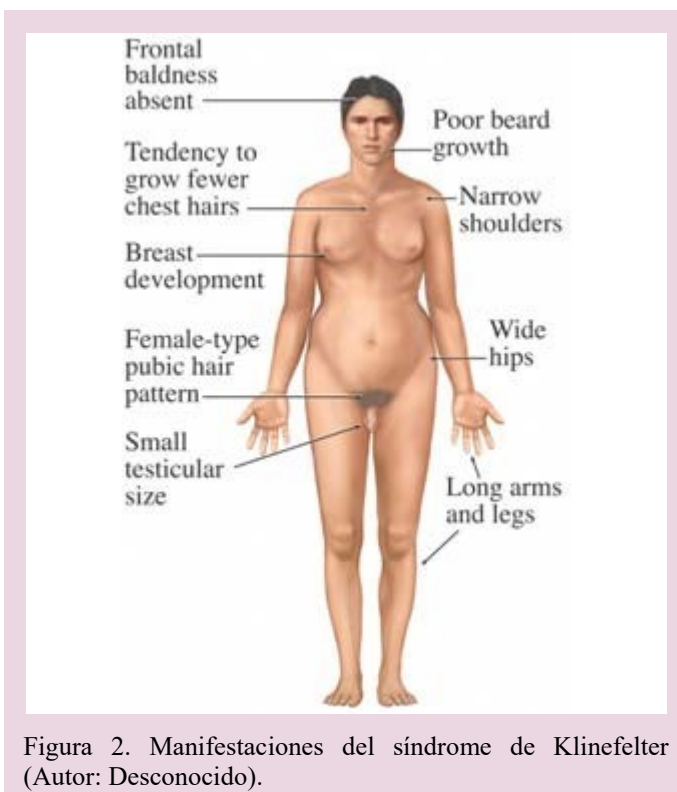


Figura 2. Manifestaciones del síndrome de Klinefelter (Autor: Desconocido).

Tabla 1. Malformaciones enlistadas en función de su localización anatómica (Recuperado de: “Vigilancia de anomalías congénitas” Organización Mundial de la Salud 2015).

Cráneo y cuero cabelludo	Cara y cuello	Piel
Triple remolino en cabello	Puente nasal bajo	Pliegues plantares
Remolino en cabello ausente	Puente nasal prominente	Pliegue palmar transversal (único)
Sutura metópica persistente	Hipotelorismo	Hemangiomas
Fontanela metópica	Hipertelorismo	Nevos
Fontanela sagital	Narinas antevertidas	Zonas hiperpigmentadas
Fontanela parietal	Pliegue epicántico	Zonas hipopigmentadas
Occipital plano	Nevos del iris	
Occipital prominente	Oblicuidad mongoloide de párpados	Tronco
	Oblicuidad antimongoloide de párpados	Pezones supernumerarios
Pabellón auricular y orejas	Fisura palpebral corta	Arteria umbilical única
Microtia	Filtrum largo	Hernia umbilical
Tubérculo de Darwin	Filtrum corto	Hipospadias
Falta de pliegue del hélix	Microstomia	Pólipo himeneal
Lóbulo bifido	Macrostomia	
Lóbulo con muescas	Microglosia	Extremidades
Oreja contraída	Macroglosia	Cubitus valgus
Engrosamiento del hélix	Micrognatia	Clinodactilia
Plegamiento excesivo del hélix	Cuello alado	Aumento de espacio interdigital en pies
Hélix adherido a cuero cabelludo	Piel redundante en cuello	Sindactilia

A partir de la identificación de dos o más malformaciones (Tabla 1) se pueden constituir síndromes, y a partir de estos, tener la sospecha diagnóstica de entidades con origen genético. Un ejemplo de lo antes mencionado es el síndrome de Down, en el que se observa clásicamente occipital plano, sobreplegamiento del hélix, puente nasal amplio y aplastado, hipertelorismo, pliegue epicántico, pliegue palmar transversal, clinodactilia y aumento del espacio interdigital en pies. Otro ejemplo es la presencia de múltiples nevos acompañados de cubitus valgus y cuello alado, típico del síndrome de Turner.

Relación de la genética médica con otras especialidades

La principal especialidad con la que se relaciona la genética médica es la pediatría, ya que aproximadamente el 80% de las enfermedades genéticas se manifiestan desde la infancia. Algunos ejemplos de manifestaciones y enfermedades frecuentemente relacionadas son la criptorquidia con

el síndrome de Klinefelter, con una prevalencia de 1 por cada 500 hombres, el íleo meconial con la fibrosis quística, la cual la padecen 1 de cada 8500 individuos, la talla baja en el síndrome de Turner, las manchas color café con leche observadas en la neurofibromatosis y el síndrome de Noonan, el retraso mental en el síndrome de X frágil, entre otros.

De manera menos frecuente, la genética médica se relaciona con otras especialidades médicas. Esto se evidencia con ciertas manifestaciones clínicas y enfermedades observadas principalmente en adultos, siendo algunos ejemplos la hipercolesterolemia familiar, la cual es la enfermedad monogénica más prevalente que afecta a 1 de cada 400 individuos, es comúnmente infradiagnosticada en poblaciones con alta prevalencia de sobrepeso y obesidad, y en individuos homocigotos puede ocasionar un cuadro grave acompañado de xantomas y enfermedad coronaria; la infertilidad masculina secundaria a síndrome de Klinefelter y fibrosis quística; amenorrea primaria en casos de síndrome de Turner; el retraso



mental acompañado de macrorquidia y antecedentes de falla ovárica prematura en síndrome de X frágil; y algunos síndromes de predisposición a cáncer familiar.

A causa de que las manifestaciones de las enfermedades genéticas involucran varios aparatos y sistemas, la genética médica forma equipos interdisciplinarios con otras especialidades para el abordaje integral y completo de cada paciente. Otro efecto del amplio espectro de manifestaciones clínicas de las enfermedades con origen genético es que los pacientes dependen de manera significativa de la interconsulta, ya que antes de acudir con el genetista, el paciente comúnmente acude a uno o más especialistas para que este trate las manifestaciones de su respectiva área de estudio, y no es hasta que se tiene sospecha de un probable síndrome asociado a alteraciones genéticas cuando ocurre la derivación al médico genetista.

Enfermedades raras y su relación con genética

Se le denomina a una enfermedad como “rara”, cuando afecta a menos de 1 de cada 2000 personas, esto según el Rare Disease Day. Existen aproximadamente poco más de 7000 enfermedades raras, de las cuales el 80% son de origen genético, y se estima que un 8% de la población global padece una. Del total de estas enfermedades, se ha observado que entre el 50% y el 75% afectan a la población pediátrica. Aproximadamente un tercio de los pacientes con enfermedades raras fallece antes de los 5 años de edad.

El principal problema en cuanto a las enfermedades raras es que, actualmente, tanto en la población general como en el sector público y político, e incluso en el gremio médico, existe una gran falta de conocimiento sobre ellas, su prevalencia, presentación clínica y abordaje. Debido a lo anterior, es necesari-

rio mejores políticas de salud pública y campañas que permitan informar y concientizar sobre estas enfermedades, con el fin de mejorar la detección adecuada y diagnóstico correcto.

Asesoramiento genético y su importancia

Se trata de un proceso comunicativo que tiene como objetivo educar con relación a enfermedades genéticas con orientación y encauzamiento, promoviendo así la autonomía y adaptación por parte de un paciente a su diagnóstico específico.

Su importancia recae en que capacita al médico para que sea capaz de brindarle información al paciente sobre su padecimiento, para que este pueda tomar decisiones de forma adecuada. Un punto fundamental es que el médico debe evitar ser directivo y tiene la obligación de apoyar y respetar los valores y decisiones del paciente. Otro aspecto valioso es informar claramente sobre el riesgo de recurrencia, cuestión a considerar en casos donde se trata de una enfermedad grave con alta probabilidad de que la descendencia de quien la padece sufra dicha enfermedad.

La genética médica se encarga de fusionar los conocimientos de la genética molecular, enfocándola y aplicándola en la medicina. Puesto que es una de las especialidades más nuevas de este ámbito y las enfermedades genéticas tienen un amplio espectro de manifestaciones clínicas, el principal problema es que los pacientes dependen casi en su totalidad de la interconsulta y derivación por parte de otras especialidades, por ende, depende de que los médicos de primer contacto y especialistas conozcan y sospechen síndromes de índole genético. Lo anterior podría beneficiarse de programas de educación y concientización sobre la importancia de los padecimientos genéticos dirigidos hacia el gremio médico y la población en general.

